

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1980 - N° 336

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DU ROLE DES VIRUS,
MYCOPLASMA PNEUMONIAE,
CHLAMYDIA PSITTACI DANS LES INSUFFISANCES
RESPIRATOIRES AIGUES DE L'ADULTE.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 25 Septembre 1980
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Claude WILNER

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 21 Octobre 1949

à LYON 6° (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. LYON-NORD

Année 1980 - N°

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DU ROLE DES VIRUS,
MYCOPLASMA PNEUMONIAE,
CHLAMYDIA PSITTACI DANS LES INSUFFISANCES
RESPIRATOIRES AIGUES DE L'ADULTE.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 25 Septembre 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Claude WILNER

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 21 Octobre 1949

à LYON 6° (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDICINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1980 - N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU ROLE DES VIRUS,
MYCOPLASMA PNEUMONIAE,
CHLAMYDIA PSITTACI DANS LES INSUFFISANCES
RESPIRATOIRES AIGUES DE L'ADULTE.



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 25 Septembre 1980
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Claude WILNER

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 21 Octobre 1949

à LYON 8^e (Rhône)

Président honoraire : M. le Professeur J. BOLDIN.

Président : M. le Professeur D. GERMAIN.

Premier Vice-Président : M. le Professeur M. DUFAY.

Deuxième Vice-Président : M. J.C. DUPLAN, M.A.

Troisième Vice-Président : Meille ECHALLON, étudiante.

Secrétaire Général de l'Université : M. J. RAMBAUD, Administrateur Civil.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (U.E.R.)

U.E.R. de Médecine GRANGE-BLANCHE M. le Professeur Paul ZECH
U.E.R. de Médecine ALEXIS-CARREL M. le Professeur René MORNEX
U.E.R. de Médecine LYON-NORD M. Yves MINAIRE, M.C.A.
U.E.R. de Médecine LYON-SUD M. le Professeur Jean NORMAND
U.E.R. Faculté de Pharmacie M. le Professeur C.A. BIZOLLON
U.E.R. de Techniques de Réadaptation .. M. le Professeur Alain MORGON
U.E.R. de Biologie Humaine M. Jean-Pierre REVILLARD, M.C.A.
U.E.R. E.P.S. M. Albert MILLON, prof. d'E.P.S.
U.E.R. Faculté d'Odontologie de Lyon .. M. le Professeur Jean PARRET
U.E.R. de Mathématiques M. le Professeur Philippe PICARD
U.E.R. de Physique M. le Professeur Jean DELMAU
U.E.R. de Chimie et Biochimie Madame Annick VARAGNAT, M.A.
U.E.R. des Sciences de la Nature M. le Professeur Yves LEMOIGNE
U.E.R. de Sciences Physiologiques Meille le Professeur J.F. WORBE
U.E.R. de Physique Nucléaire M. le Professeur Mark GUSAKOW
I.U.T. I M. le Professeur Albert VILLE
I.U.T. II M. J. GALLET, Directeur ENSAM
Observatoire de Lyon M. G. MONNET, Astronome Adjoint
U.E.R. de Mécanique Meille le Professeur G. COMTE-BELLOT.

Examineurs de la Thèse :

- Président : Monsieur le Professeur A. BERTOYE
- Assesseurs : Monsieur le Professeur M. PONT
Monsieur le Professeur P. VINCENT
Monsieur le Docteur D. ROBERT (M.C.A.)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Nous remercions le Président et les Membres du Jury :

- Monsieur le Professeur A. BERTOYE*
- Monsieur le Professeur M. PONT*
- Monsieur le Professeur P. VINCENT*
- Monsieur le Docteur D. ROBERT*
(Maître de Conférences Agrégé)

Nous remercions Monsieur le Docteur G.A. DENOVEL,
Chef du Service des Virus de l'Institut Pasteur de LYON

Nous remercions Madame le Docteur D. VITREY,
Chef de Travaux des Universités,
Service d'Anatomie et Cytologie Pathologique,
Hôpital de la Croix-Rousse

de leur aide précieuse.

- P L A N -

I - INTRODUCTION

II - CLASSIFICATION DES AGENTS ETUDIES

I - LES VIROSES PULMONAIRES

A - Virus respiratoires à ARN

1. Les Orthomyxoviridae : influenzae virus A et B
2. Les Paramyxoviridae
 - a) le Paramyxovirus
 - b) les Morbillivirus
 - c) les Pneumovirus
3. Les Picornaviridae
4. Les Coronaviridae

B - Virus respiratoires à ADN

1. Les Adénovirus
2. Les Herpès virus
 - a) le virus de la varicelle
 - b) le cytomégalovirus
 - c) l'herpès virus hominis

II - MYCOPLASMA PNEUMONIAE

III - CHLAMYDIA PSITTACI

IV - COXIELLA BURNETI

V - LEGIONELLA PNEUMOPHILA

III - POURQUOI UNE INFECTION VIRALE ?

- I - LE TERRAIN RECEPTIF ET LES FACTEURS LIES A L'HOTE
 - A - Le terrain réceptif individuel
 - B - Les moyens de défense de l'appareil respiratoire
 - C - Les altérations du système de défense de l'hôte
- II - LES FACTEURS LIES A L'AGENT
 - A - Les variations antigéniques
 - B - L'immunosuppression due aux virus
 - C - L'effet protecteur des virus
- III - LE PROBLEME DES FORMES VIRO-BACTERIENNES

IV - LES METHODES DE DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

- I - L'ISOLEMENT DU VIRUS
- II - LE SERO-DIAGNOSTIC

V - ASPECTS ANATOMO-CLINIQUES DES INFECTIONS PULMONAIRES A VIRUS, MYCOPLASMA PNEUMONIAE ET CHLAMYDIA PSITTACI

- I - APPORT DE L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE à la reconnaissance de l'origine virale d'une pneumopathie
 1. Rappel sur le cycle viral
 2. Les lésions élémentaires
 - a) lésions lytiques
 - b) lésions productives
 3. Affirmation de la présence virale
 4. Les pneumopathies à Mycoplasma pneumoniae
 5. Les lésions pulmonaires de l'ornitho-psittacose
 6. Conclusion
- II - LES PNEUMOPATHIES DE LA GRIPPE
 1. Rappel épidémiologique
 2. Formes communes de la grippe
 - a) la forme habituelle de l'adulte
 - b) les formes cliniques

3. Gripes graves et malignes
4. Le diagnostic
5. Vaccination anti-grippale

III - PNEUMOPATHIES A MYXOVIRUS PARAINFLUENZAE

1. Fréquence
2. Clinique
3. Diagnostic

IV - LES PNEUMOPATHIES A VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL

1. Epidémiologie, fréquence
2. Clinique
3. Diagnostic

V - LE ROLE DES ENTEROVIRUS DANS LES PNEUMOPATHIES

VI - LES PNEUMOPATHIES A ADENOVIRUS

1. Epidémiologie, fréquence
2. Clinique
3. Diagnostic

VII - LES MANIFESTATIONS PULMONAIRES GRAVES DE LA VARICELLE

1. Fréquence
2. Clinique

VIII- LA PNEUMOPATHIE HERPETIQUE

IX - LES PNEUMOPATHIES A CYTOMEGALOVIRUS

1. Epidémiologie, fréquence
2. Clinique
3. Diagnostic
4. Traitement

X - BRONCHO-PNEUMOPATHIES A MYCOPLASMA PNEUMONIAE

1. Historique
2. Physiopathologie
3. Epidémiologie, fréquence
4. Etude radio-clinique
 - a) la forme habituelle
 - b) les autres manifestations cliniques dues au Mycoplasma pneumoniae
 - c) les formes cliniques sévères liées au terrain
5. Diagnostic biologique de l'infection à Mycoplasma pneumoniae
6. Traitement et prophylaxie des infections à Mycoplasma pneumoniae

XI - LES PNEUMOPATHIES A CHLAMYDIA PSITTACI

1. Epidémiologie
2. Etude clinique
3. Radiologie
4. Les signes biologiques
5. Evolution et complications
6. Les formes graves
7. Le diagnostic biologique
8. L'anatomie pathologique
9. Le traitement

XII - LES PNEUMOPATHIES A RICKETTSIES

1. Epidémiologie
2. Clinique
3. Diagnostic
4. Traitement

VI - NOS OBSERVATIONS

A - LA SELECTION DES MALADES

B - LES OBSERVATIONS

C - LE TABLEAU RECAPITULATIF

VII - DISCUSSION

1. La prédominance hivernale
2. Les germes reponsables
3. La numération-formule
4. Les signes radiologiques
5. Les surinfections bactériennes
6. Le rôle des virus, M.P., C.P., dans les décompensations respiratoires aiguës des insuffisants respiratoires chroniques
7. Les observations difficiles
 - a) le problème du recueil des deux prélèvements
 - b) le problème des réactions sérologiques multiples
 - c) les germes dont la responsabilité dans les pneumopathies est discutable

- d) le problème des infections virales chez les malades
présentant une insuffisance respiratoire aiguë apparemment
d'autre origine

8. Les séquelles

9. Le traitement

a) le traitement des infections virales

- la prophylaxie spécifique,
- chimioprophylaxie et chimiothérapie,
- l'interféron

b) le traitement des infections à M.P., C.P., C.B.

c) le traitement symptomatique

VIII - CONCLUSIONS

IX - BIBLIOGRAPHIE

- I N T R O D U C T I O N -

Les infections virales des voies respiratoires sont beaucoup mieux connues depuis quelques années grâce aux immenses progrès de la virologie. Des virus très divers sont en cause, isolés ou associés. Ils sont responsables d'affections tantôt très bénignes, voire inapparentes, tantôt gravissimes, soit par leur virulence propre, soit par leur association avec d'autres virus ou bactéries, soit du fait de la fragilité de l'hôte.

Notre travail ayant été effectué dans un service de réanimation médicale, les observations concernent toujours des pneumopathies sévères de l'adulte ayant entraîné une détresse respiratoire aiguë nécessitant la ventilation assistée.

Nous nous intéresserons non seulement aux aspects désormais classiques des pneumopathies virales graves, mais aussi aux difficultés d'interprétation des résultats virologiques. En effet, si dans la plupart des cas, la sérologie virale et/ou l'isolement du virus viennent confirmer l'impression clinique, dans d'autres cas nous avons été surpris de la positivité des résultats virologiques chez des patients porteurs de pathologies diverses chez qui des recherches virologiques avaient été entreprises à titre systématique.

Nous aimerions, par ce travail, aider le clinicien à la compréhension de tels faits ; notre ambition, dans ce domaine, n'est pas de résoudre tous les problèmes, mais de contribuer à formuler quelques hypothèses.

Par ailleurs, si actuellement la mise en évidence d'un virus comme agent d'une pneumopathie n'entraîne généralement pas de conséquences thérapeutiques étiologiques, il n'en est pas de même pour les pneumopathies à *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia psittaci*, et il est probable que, dans les années à venir, le développement des substances anti-virales (dont certaines sont déjà connues) viendra combler cette insuffisance des moyens actuels.

— CLASSIFICATION DES AGENTS ETUDIÉS —

En raison des analogies cliniques et radiologiques qui existent entre les pneumopathies virales et les atteintes dues à *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia psittaci*, il est habituel de les réunir pour les étudier.

I - LES VIROSES PULMONAIRES

A - VIRUS RESPIRATOIRES A ARN

C'est parmi eux que se trouve la majorité des virus respiratoires.

1°) Les ORTHOMYXOVIRIDAE : influenzae virus A et B

Il s'agit de virus contenant de l'ARN constitués d'une nucléocapside hélicoïdale entourée d'une enveloppe sphérique.

L'enveloppe comprend des sous-unités protéiques douées de propriétés hémagglutinantes et d'autres douées de propriétés neuraminidasiques, toutes deux codées par le génome viral. Ces sous-unités se présentent comme des spicules disposées à la périphérie de l'enveloppe.

Le génome viral, à l'intérieur de l'enveloppe, est porté par un ARN monocaténaire, dont le poids moléculaire est de 2 à 4 000 000 daltons. L'acide nucléique est associé à une protéine pour former la nucléocapside hélicoïdale.

La structure antigénique des orthomyxovirus est complexe car quatre spécificités distinctes sont décelables dans les virions.

Les types A, B et C se distinguent par la spécificité antigénique de la ribonucléoprotéine. Cet antigène est utilisé pour le diagnostic par fixation du complément.

Les variations antigéniques intratypiques sont dues à des changements des antigènes associées à l'enveloppe, c'est-à-dire l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA). Ces variations sont fréquentes au sein du groupe A. Elles sont de

deux sortes :

- à intervalle plus ou moins régulier (10 ans environ), des variations brusques et profondes surviennent ("shift"). L'immunité provoquée par l'ancien sous-type ne protège plus contre le nouveau.

- entre ces cassures antigéniques brutales, l'hémagglutinine et la neuraminidase subissent un "glissement antigénique" fait de mutations annuelles mineures ("drift"). Selon leur importance, elles se traduisent par une diminution plus ou moins notable de l'efficacité de l'immunité conférée par les types anciens. L'ensemble de ces variations a des conséquences importantes pour la stratégie de la prophylaxie spécifique de la grippe.

La Nomenclature (O.M.S. = 1971). Les souches sont appelées de la façon suivante :

1. Description de leur type antigénique (antigène ribonucléoprotéique).
2. Hôte d'origine s'il ne s'agit pas de l'homme.
3. Origine géographique.
4. Numéro de la souche.
5. Année d'isolement.
6. La variété de l'Hémagglutinine (H) et de la Neuraminidase (N).

Les virus influenzae B, purement humains, évoluent aussi, mais plus lentement, plus progressivement, sans pandémie.

2°) Les PARAMYXOVIRIDAE

a) Les Paramyxovirus : ce sont surtout les virus parainfluenzae. Ces virus ont une structure voisine de celle du virus grippal, mais ils sont plus gros et leur nucléocapside est formée d'une seule hélice d'ARN. Quatre sérotypes sont connus, responsables d'infections respiratoires, en particulier le type 3.

Entre également dans ce cadre le virus ourlien.

b) Les Morbillivirus : c'est le virus de la rougeole.

c) Les Pneumovirus : c'est le virus respiratoire syncytial (V.R.S.). Il ne possède ni hémagglutinine ni hémolysine.

3°) Les PICORNAVIRIDAE

a) Les Rhinovirus : ces petits virus ARN n'ont pas d'antigène de groupe. Il existe plus de cent types antigéniques, ce qui rend tout diagnostic sérologique impossible.

b) Les Entérovirus : ils n'ont qu'une part modeste dans les virus respiratoires :

- Coxsackie virus A7-B4-B5,
 - Echovirus 20-28-30,
 - Poliovirus 2,
- peuvent parfois cependant être mis en cause.

4°) Les CORONAVIRIDAE

Ce sont des virus à ARN recouverts de projections formant une couronne autour du virion, d'où leur nom. On en connaît plus de 20 sérotypes.

B - VIRUS RESPIRATOIRES A ADN

1°) Les ADENOVIRUS

Virus sans enveloppe, relativement résistants, ils comprennent 34 sérotypes humains distincts. Une réaction de fixation du complément spécifique de groupe existe. Seul l'isolement du virus permet de reconnaître le type en cause. Le type 7 est responsable de pneumopathies graves de l'enfant. Chez l'adulte, c'est surtout en milieu militaire que les adénovirus apparaissent comme cause de pneumopathie. C'est parfois le type 3.

2°) Les HERPES VIRUS

a) Le virus de la varicelle peut donner, chez l'adulte, une pneumopathie sévère, surtout s'il existe une tare.

b) Le cytomégalo virus peut être responsable de pneumopathies graves chez les sujets immuno-déprimés.

c) L'herpès virus hominis : s'il survient dans les pneumopathies, c'est essentiellement (mais semble-t-il pas toujours) sous forme d'une récurrence concomitante.

Au terme de cette classification, il y a lieu de considérer, en pratique, plusieurs groupes :

1. les virus à expression respiratoire habituelle : virus influenzae A et B ; parainfluenzae ; V.R.S. ; adénovirus ; rhinovirus.
2. les virus à expression respiratoire occasionnelle : entérovirus.
3. les virus atteignant le tractus respiratoire au cours d'une virose généralisée : herpès virus ; virus de la rougeole et des oreillons.

II - MYCOPLASMA PNEUMONIAE : M.P.

Mycoplasma pneumoniae, ou agent de Eaton, est tenu actuellement comme l'un des principaux responsables des pneumopathies infectieuses aiguës non bactériennes du type pneumonie atypique primitive. Le terme de pneumonie à M.P. doit être accepté ici au sens large où l'entendent les auteurs anglo-saxons. L'absence fréquente de systématisation, la participation lésionnelle bronchique et péri-bronchique, l'atteinte interstitielle, nous éloignent du concept anatomique français consacré par la pneumonie lobaire pneumococcique.

De très petite taille (125 à 250 millim), M.P. fait partie d'une classe nouvelle de micro-organismes, les Molliculites ou Mycoplasmatales : comme les bactéries, il possède les deux variétés d'acide nucléique ADN et ARN, mais il en diffère par l'absence de paroi rigide. Il est doué d'une très grande plasticité lui permettant de se présenter sous des formes variées. La présence, dans son cytoplasme, de ribosomes périphériques contenant de l'ARN et celle d'un réticulum nucléaire central d'ADN, le distingue des virus.

Mal colorable par les méthodes habituelles, Gram négatif, dépourvu de mobilité, M.P. est très fragile et a des exigences nutritives spéciales. Il se cultive sur différents milieux acellulaires. Lente à pousser, la culture donne, en 8 à 20 jours, de petites colonies granuleuses, sphériques, en "oeuf sur le plat".

III - CHLAMYDIA PSITTACI

D'abord appelé Myagawanella, puis Bedsonia, aujourd'hui Chlamydiae.

On distingue :

- Chlamydia trachomatis (agent du trachome et de la maladie de Nicolas Favre),
- Chlamydia psittaci, le seul qui nous intéresse ici.

Celui-ci n'est plus considéré comme un virus en raison de sa taille, de sa structure, et parce qu'il comporte à la fois ADN et ARN, ce qui le rapproche des bactéries. Néanmoins, il est incapable de se développer sur les milieux artificiels et on ne peut le faire se multiplier qu'à l'intérieur d'une cellule.

Parasite intra-cellulaire obligatoire, ne prenant pas le Gram, mais colorable par la fuchsine basique, il se présente d'abord comme un corps élémentaire sphérique de 0,3 μ de diamètre, immobile. A la douzième heure, les corps commencent à se grouper, puis une morula se forme, la cellule se lyse, libérant plusieurs corps élémentaires qui, à leur tour, vont se fixer sur une nouvelle cellule-hôte qu'ils vont infecter.

Ces micro-organismes ont une structure chimique proche des bactéries. Ils comportent au moins deux antigènes : l'un de groupe utilisé pour la réaction de déviation du complément l'autre de type. Ils ont une toxine donnant une immunité de type sérique.

IV - COXIELLA BURNETI

Appelée auparavant Rickettsia burneti, responsable de la fièvre Q.

Comme les bactéries, elle possède deux acides nucléiques. C'est un parasite intra-cellulaire obligatoire.

V - LEGIONELLA PNEUMOPHILA

Il s'agit d'une bactérie de découverte récente et responsable de la "Maladie des Légionnaires". C'est un petit bacille de 2 à 3 μ de longueur, Gram négatif, immobile.

Ses manifestations pathologiques ne sont pas étudiées dans ce travail, mais

nous le citons pour être complet. En effet il est responsable de manifestations pulmonaires dont l'expression radio-clinique est proche des pneumopathies virales.

..

Au terme de cette longue liste, signalons que deux agents se partagent la responsabilité de la grande majorité des cas : il s'agit de Influenzae virus A et de Mycoplasma pneumoniae.

— POURQUOI UNE INFECTION VIRALE ? —

Rappelons au préalable les différents modes de développement d'une infection au sein d'une population (110) :

- le mode sporadique, quand la maladie survient à intervalles irréguliers, par cas isolés, sans liens apparents entre eux.
- le mode endémique : si la maladie est constamment présente dans une population n'affectant qu'un petit nombre de sujets qui n'ont entre eux aucun lien apparents de contagiosité.
- le mode épidémique : c'est une éventualité inhabituelle au cours de laquelle une maladie affecte, pendant une période limitée, en même temps ou successivement, plusieurs personnes.
- le mode pandémique : si l'épidémie franchit les frontières et se répand aux divers pays et continents. L'expansion est fonction des moyens de transport. De nos jours, seule la grippe à virus de type A est susceptible d'acquérir le caractère pandémique quand un nouveau mutant apparaît.

I - LE TERRAIN RECEPTIF ET LES FACTEURS LIES A L'HOTE

A - LE TERRAIN RECEPTIF INDIVIDUEL

Il se présente sous trois états qui peuvent se succéder chez un même individu :

1°) Etat d'immunité des nourrissons

Héritée à la naissance avec les anticorps maternels, cette immunité est faible et ne dure que quelques mois. Elle dépend surtout de l'état d'immunité de la mère.

2°) Etat réceptif

C'est celui des enfants dès qu'ils ont éliminé les anticorps reçus de la mère. C'est ce qui explique le taux élevé d'infections virales chez les enfants dont la contamination est en outre favorisée par la vie en collectivité.

3°) Etats d'immunité

- Immunité acquise naturellement par une première infection : celle-ci pouvant être typique, fruste, inapparente. La valeur et la durée de cette immunité dépendent des propriétés antigéniques de l'agent infectieux en cause. Elle peut être solide et durable (rougeole) ou faible et éphémère (grippe) avec tous les intermédiaires possibles.

- Immunité acquise artificiellement par la séroprévention.
- Immunité acquise artificiellement par la vaccination.

B - LES MOYENS DE DEFENSE DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE contre les infections virales

Ils agissent à trois niveaux (71) :

. Les phénomènes mécaniques : grâce à l'activité de l'épithélium ciliaire assurant l'évacuation des particules étrangères et des germes inhalés (165).

. Les secondes défenses sont biologiques et immunologiques :

- le rôle du lysosyme et de la lactoferrine ne semble pas de la première importance,

- en revanche les enzymes protéolytiques et d'autre part l'interféron participent activement à cette protection.

On décrit sous le terme d'interférons une série de substances produites par la cellule à la suite d'inductions diverses, substances ayant la propriétés d'inhiber la multiplication virale en dérégulant la synthèse d'une protéine antivirale. Il protège donc les cellules non encore infectées. Les interférons, de nature protéique, sont produits par pratiquement toutes les cellules. Ils sont spécifiques "d'espèce", c'est-à-dire qu'ils ne sont actifs que dans l'espèce animale où ils ont été produits (149).

Les premiers inducteurs d'interféron découverts et étudiés ont été les virus mais des bactéries, des endotoxines bactériennes, des mycoplasmes, des chlamydias, ainsi que certaines substances synthétiques seraient capables de produire des substances de type interféron.

Les interférons peuvent être utilisés pour prévenir diverses infections virales. Pour ceci on peut, soit administrer de l'interféron "exogène" produit hors de l'organisme à partir de cellule humaine, soit provoquer la synthèse d'interféron "endogène" par le sujet en lui prescrivant des substances synthétiques.

Parmi les moyens immunologiques, il faut distinguer (2) :

- au niveau des voies hautes : rôle des immunoglobulines A sécrétoires élaborées par la muqueuse,
- et rôle des immunoglobulines G d'origine systémique.

. Le troisième niveau de défense est situé au niveau alvéolaire et est assuré par les macrophages.

Une étude récente (164) a cependant montré que les macrophages alvéolaires mis en présence de virus grippal, présentent, quelques heures après la phagocytose de ces particules, des signes de souffrance qui aboutissent à la mort cellulaire. Cet effet n'est pas lié à une multiplication du virus, mais à une action cytotoxique propre. Cette action du virus grippal sur les macrophages alvéolaire contribue à éclairer le mécanisme des surinfections microbiennes secondaires à la grippe.

C - On comprend dès lors que TOUTE ALTERATION DU SYSTEME DE DEFENSE DE L'HOTE AUGMENTERA LES RISQUES D'INFECTION virale tant en fréquence qu'en gravité :

1°) Les perturbations de cause locale (79, 80)

Ce sont toutes les circonstances qui vont compromettre l'activité ciliaire et le micro-environnement des cellules phagocytaires perturbé par une hypersécrétion réactionnelle :

- troubles de déglutition avec inhalation de particules septiques,
- troubles de ventilation par accumulation de sécrétions bronchiques liés à la perte du réflexe tussigène ou à des lésions traumatiques,
- la simple intubation et ventilation assistée, quelle qu'en soit la cause (essentiellement en cas d'intervention chirurgicale).

On peut en rapprocher l'hypersécrétion généralisée et l'infection bronchique chronique des broncho-pneumopathies chroniques, les lésions de la muqueuse bronchique d'origine néoplasique, la stase pulmonaire des cardiopathies (76).

2°) Les perturbations de cause générale

On ne parlera pas des déficits immunitaires primitifs.

Une augmentation de la sensibilité aux maladies virales a été constatée dans de multiples circonstances :

- le froid, l'acidose, l'hypoxie, l'anesthésie générale, l'éthylisme,
- le tabagisme,

- la dénutrition, le diabète, l'insuffisance rénale aiguë, la vieillesse,
- les affections néoplasiques, certains parasites.
- de nombreux médicaments, parmi lesquels les corticoïdes, certains antibiotiques, les antimitotiques, et plus généralement les immuno-suppresseurs, diminuent la résistance aux infections virales.

En effet, une des fonctions essentielles de l'immunité cellulaire est la protection contre les infections virales et germes dont le passage intra-cellulaire est obligatoire (106). On comprend dès lors que la suppression ou l'affaiblissement de cette immunité cellulaire peut aboutir :

- à une meilleure tolérance aux greffes,
- à une plus grande incidence des tumeurs,
- à des perturbations dans les phénomènes d'hypersensibilité retardée avec disparition de la positivité des réactions à la tuberculine ou à la candidine,
- et bien sûr, à une augmentation de la sensibilité aux infections virales.

II - LES FACTEURS LIES A L'AGENT

A - Un des facteurs essentiels est constitué par les VARIATIONS ANTIGENIQUES des virus grippaux A dont nous avons parlé. L'immunité acquise contre un ancien sous-type ne protège plus contre le nouveau.

B - L'INFECTION VIRALE ENTRAINE PAR ELLE-MEME UNE IMMUNOSUPPRESSION contribuant à expliquer la fréquence des associations et des successions d'infections virales et la fréquence des surinfections bactériennes.

Plusieurs mécanismes ont été invoqués pour expliquer l'immuno-suppression post-virale :

- arrêt de la maturation des cellules lymphoïdes (mis en évidence pour le virus de la rubéole) (Montgomery).
- la présence de complexes immuns virus-anticorps dont l'effet immuno-suppresseur a été démontré notamment pour le virus respiratoire syncytial (73).
- l'apparition d'auto-anticorps lymphocyto-toxiques au cours de certaines infections virales (Woodrof).
- l'interféron lui-même peut dépasser son but et avoir un effet inhibiteur sur les cellules en voie de division rapide (comme les cellules hématopoïétiques) et jouer un rôle dans les dépressions immunitaires des infections virales.

C - AU CONTRAIRE, CERTAINS VIRUS ONT UN ROLE PROTECTEUR contre d'autres infections virales, soit par effet immunostimulant direct, soit par phénomène d'interférence d'adsorption au niveau des récepteurs cellulaires de surface (phénomène de compétition bien connu pour les entérovirus).

III - LE PROBLEME DES FORMES VIRO-BACTERIENNES

Les surinfections bactériennes sont fréquentes et graves après une atteinte virale. Rappelons qu'en 1891-92, le bacille décrit par Pfeiffer (*Hemophilus influenzae*) laissa sa marque sur la grande pandémie au point que pendant longtemps on le pensa agent étiologique de la grippe tant étaient fréquentes les surinfections dues à ce germe.

Dans les grandes pandémies ultérieures, ce sont surtout le streptocoque, le pneumocoque et le staphylocoque qui furent responsables.

Les surinfections microbiennes ont été surtout étudiées au cours de la grippe (103). Plusieurs expérimentations ont essayé d'en démontrer le mécanisme :

- Jansenn (87) a prouvé que des cobayes soumis à des aérosols contenant de hautes concentrations de virus meurent toujours si ces aérosols sont suivis de l'administration de bactéries.

- Hers (79) a émis l'hypothèse que les surinfections bactériennes sont consécutives à la nécrose des cellules à mucine engendrée par certains virus.

- Degré (46) a constaté la diminution du pouvoir phagocytaire et bactéricide des macrophages alvéolaires soumis à l'action du virus grippal vis-à-vis d'*Hémophilus influenzae*.

- Enfin rappelons l'important travail de Voisin (164) qui démontre une action toxique directe du virus grippal sur les macrophages alvéolaires.

Au total, il est probable que le virus favorise la pullulation microbienne tant sur le plan anatomique (abrasion de la muqueuse bronchique, perte de l'activité ciliaire, hypersécrétion) que sur le plan immunologique (action sur les macrophages alvéolaires).

— LES METHODES DE DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE —

Les techniques utilisées sont essentiellement de deux types :

- isolement du virus à partir du produit pathologique sur cultures de cellules ou par inoculation à l'animal,
- séro-immunologie.

En dehors de ces techniques classiques essentielles, on accordera une place de plus en plus importante aux procédés de diagnostic rapide (microscopie électronique, immunofluorescence, radio et enzymo-immunologie).

I - L'ISOLEMENT DES VIRUS

Les prélèvements doivent être effectués le plus rapidement possible après l'éclosion des symptômes. Ils peuvent être pratiqués en différents endroits :

- au niveau de la gorge par écouvillonnage à l'aide d'un écouvillon à manche de bois,
- au niveau des sécrétions bronchiques par aspiration,
- au niveau du L.C.R. par ponction lombaire,
- au niveau cutanéomuqueux par écouvillonnage.

Tous ces prélèvements sont acheminés en milieu de transport liquide (milieu Eagle MEM - Sorbitol - Gélatine).

Les prélèvements peuvent également porter sur les urines fraîches et sur les selles, et doivent alors être recueillis en poudrier stérile.

L'inoculation se fera sur culture cellulaire de rein de singe primaire (Cynomolgus et Cercopithèque), sur cellules diploïdes humaines MRC5 et sur cellules humaines en lignée continue HEP 2.

La période d'observation dure 15 jours avec changement de milieu une fois par semaine. Un passage aveugle systématique est pratiqué en cas de négativité au 15ème jour pour toutes les cultures cellulaires sauf MRC5. Il est encore pratiqué une nouvelle observation de 15 jours avant de considérer l'isolement comme négatif.

En ce qui concerne les prélèvements de gorge et de sécrétions bronchiques, l'inoculation est également faite dans le sac amniotique de l'oeuf de poule

embryonné de 8 jours à raison de quatre oeufs par prélèvement. La récupération du liquide amniotique est pratiquée après 3 à 5 jours à 33° C. On recherche alors une éventuelle activité hémagglutinante du liquide pour détecter la présence d'un virus grippal (hématies de poulet). Un deuxième passage est effectué là aussi de manière systématique.

II - LE SERODIAGNOSTIC

Il est, si possible, effectué sur deux prélèvements sanguins, l'un précoce, l'autre 12 à 15 jours plus tard. Il peut être utile parfois de disposer d'un troisième prélèvement tardif (30 à 45 jours après le début des symptômes).

5 à 10 ml de sang sont prélevés sur tube sec stérile et envoyés au laboratoire.

La réaction sérologique la plus couramment pratiquée est la fixation du complément (antigènes Behring et Virion). On utilise la technique de Kolmer avec 2 à 4 unités d'antigène et 2 unités H 50 de complément. Lorsqu'on ne dispose que d'un prélèvement, on considère généralement un titre d'anticorps comme positif s'il est supérieur ou égal à 64.

Pour les Entérovirus (Poliovirus 1, 2, 3 ; Coxsackie virus A7, A9, A16, B1 à B6 ; Echovirus 1, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 30), on utilise la séro-neutralisation de l'effet cytopathique. Aucun titre n'est admis en lui-même comme significatif. Il faut donc observer une séro-conversion ou la présence d'IgM spécifiques.

Au total, en ce qui concerne le sérodiagnostic, une affection virale pourra être raisonnablement envisagée si l'on détecte une séroconversion franche, c'est-à-dire une multiplication du titre des anticorps par un facteur 4 entre les deux prélèvements. Si, pour des raisons diverses, on ne dispose que d'un seul sérum, la valeur du titre significatif éventuel sera discutée en fonction de la technique sérologique mise en jeu, du délai écoulé entre le début clinique et la date du prélèvement, et des signes cliniques observés.

— ASPECTS ANATOMO-CLINIQUES DES INFECTIONS PULMONAIRES A VIRUS,
MYCOPLASMA PNEUMONIAE ET CHLAMYDIA PSITTACI —

I - APPORT DE L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

à la reconnaissance de l'origine virale d'une pneumopathie.

La rareté des biopsies pulmonaires, la fréquente surinfection des cas nécropsiques, la difficulté du diagnostic anatomique des pneumopathies virales, font que l'anatomie pathologique est de peu d'apport en ce qui concerne le diagnostic de l'infection virale.

C'est surtout par l'expérimentation animale, puis sur cultures de cellules humaines, que l'on a appris à reconnaître les altérations cellulaires d'origine virale.

1°) Rappel sur le cycle viral (95)

L'infection cellulaire par un virus est le seul mode de reproduction des virus. Les virus se fixent sur la cellule réceptrice au niveau de récepteurs spécifiques. Par pinocytose, le virus pénètre dans le cytoplasme. La capside (ou capside et enveloppe) sont dégradées, mettant l'acide nucléique viral en liberté. Ainsi débute la phase d'éclipse qui va durer 2 à 3 heures, après une phase d'absorption pénétration de 30 mn. Le virion disparaît dans la cellule infectée. La phase de maturation débute vers la 4ème heure, les éléments de la capside s'assemblent et vont enclore les molécules d'acide nucléique viral. Ainsi se constituent les nombreux virions qui seront libérés par la lyse cellulaire. Cette multiplication d'un virus dans une cellule va entraîner l'apparition de lésions cellulaires soit au niveau du noyau, soit au niveau du cytoplasme.

2°) Les lésions élémentaires (137, 139)

Elles sont caractérisées par des altérations cellulaires des épithéliums bronchiques ou alvéolaires, les unes lytiques et qui vont s'accompagner d'une réaction inflammatoire du chorion, les autres productives et se présentant sous forme d'inclusions, de plasmodies, voire d'hypertrophie nucléaire pseudo-tumorale.

a) lésions lytiques

Elles associent des lésions nucléaires consistant en une pycnose nucléaire précédée de la margination de la chromatine, et des lésions cytoplasmiques (migration des mitochondries, condensations ribosomales, vacuolisation). Ces lésions se localisent suivant le cas sur les cellules épithéliales bronchiques ou sur les cellules de la paroi alvéolaire. Il est possible que ces deux atteintes soient simultanées.

b) Lésions productives

Les inclusions intranucléaires et/ou cytoplasmiques seraient de deux types :

A, oxyphiles, colorées en rouge par les colorants acides. Elles représentent une réaction métabolique cellulaire.

B, basophiles, colorées en bleu par les colorants basiques. Elles représentent des microcolonies de virions. Certaines de ces inclusions peuvent s'accompagner d'une hypertrophie nucléaire : c'est le cas en particulier des cytomégalo-virus. Les cellules géantes sont relativement fréquentes, surtout au cours de la rougeole, mais aussi au cours des infestations par le virus R.S.

Ces lésions productives sont à la fois inconstantes et non spécifiques

3°) Affirmation de la présence virale

Les éléments décrits ci-dessus sont très évocateurs d'atteinte virale et lorsque plusieurs d'entre eux sont réunis, le diagnostic est très probable. Il faut cependant préciser qu'aucun n'est pathognomonique, la certitude ne pouvant provenir que de l'identification même du virus en microscopie électronique ou en immunofluorescence.

a) L'étude ultrastructurale sur matériel biopsique ou nécropsique peut parfois permettre la reconnaissance du virus :

- le virus grippal est dans le cytoplasme souvent au contact même de la membrane plasmique.
- les paramyxoviridae (rougeole et R.S.) sont visibles :
 - . dans le noyau où il peut exister des particules virales,
 - . dans le cytoplasme où une partie des composants de l'enveloppe est synthétisée (amas protéiques osmophiles).

- les adénovirus sont le plus souvent intranucléaires.
- dans le groupe des herpès virus c'est essentiellement le cytomégalo-virus, dont le siège est intranucléaire, que l'on peut rencontrer en pathologie pulmonaire.

b) L'immunofluorescence (42, 64, 108) :

Son intérêt résulte bien sûr de la rapidité de son exécution. Il est certain qu'on peut, avec cette méthode, déceler le virus ou ses constituants dans des produits pathologiques. Mais cette technique exige qu'on dispose d'immun-sérum adaptés et que l'examineur ait une bonne expérience de la méthode. Par ailleurs, les résultats devront être confirmés par isolement ou sérologie.

c) De toutes façons même la reconnaissance du virus dans une cellule n'est pas obligatoirement le signe pathognomonique de la relation entre ce dernier et d'éventuelles lésions anatomiques ainsi que les diverses altérations de l'épithélium bronchique (nécrose et métaplasie).

4°) Les pneumopathies à Mycoplasma pneumoniae

La littérature traitant de la mortalité des pneumonies à M.P. est très réduite.

Macroscopiquement (152) les poumons sont lourds, il existe des plages d'oedèmes alternées avec des plages hémorragiques. La muqueuse trachéale et bronchique est hyperhémiee, ulcérée, nécrosée par endroits.

L'examen histologique montre l'infiltration des septa alvéolaires par des cellules mononucléées (lymphocytes, plasmocytes, mastocytes). L'infiltration des parois bronchiques, et surtout bronchiolaires, ainsi que des axes vasculaires, par ces mêmes cellules, réalise un véritable manchon lymphocytaire expliquant les images radiologiques de pneumopathie hilifuge. Une bronchite et une bronchiolite ulcéreuses avec desquamation épithéliale figurent les principales lésions souvent accompagnées d'oedème de la muqueuse rendant compte des troubles de ventilation surajoutés.

5°) Les lésions pulmonaires de l'ornitho-psittacose (168)

- Les lésions pulmonaires de l'ornitho-psittacose reproduisent soit les lésions de la pneumonie franche, soit les lésions de la broncho-pneumonie à foyers disséminés.

- Histologiquement le contenu alvéolaire est fait d'exsudats fibrineux, de grandes cellules mononucléées. Il existe des infiltrats lymphoplasmocytaires, en nodules ou en coulées, prédominant dans les parois bronchiques mais s'étendant dans les cloisons alvéolaires réalisant un aspect très proche de celui des pneumopathies virales. Les bronches participent au processus pathologique qui peut se traduire par une hyperplasie caliciforme des cellules épithéliales, une dilatation des glandes, une infiltration lymphoplasmocytaire de la sous-muqueuse.

Certains auteurs (84, 105) insistent surtout sur la présence, dans le cytoplasme, des cellules épithéliales, de corps élémentaires sous forme de corps arrondis ou ovalaires de 0,4 à 2 μ après coloration de Giemsa, non retrouvés par Worms-Rougeau.

6°) Conclusion

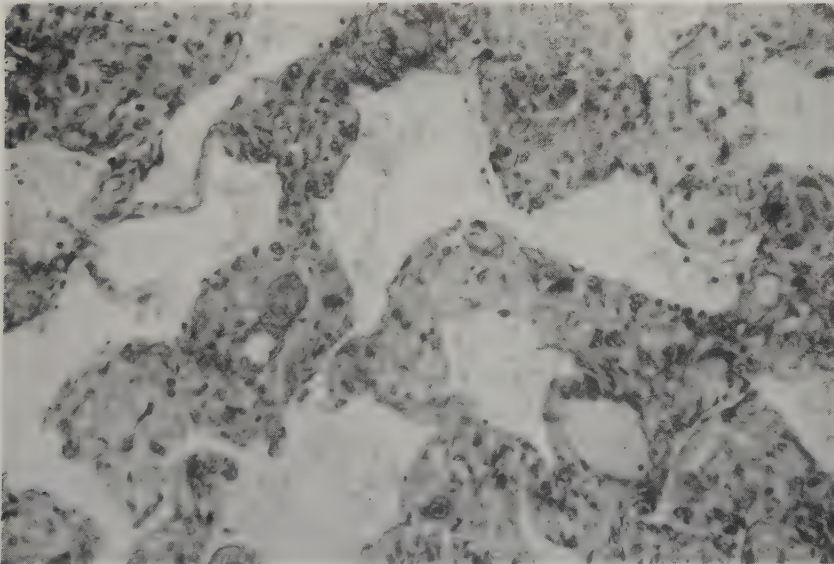
Au total, la présence d'inclusions reste l'élément d'orientation majeure, élément auquel il faut ajouter l'infiltration lymphoplasmocytaire de la paroi bronchique.



Obs. n° 25 (40582)

Coloration H.P.S. - G x 1250

Inclusion nucléaire au niveau d'un pneumocyte.



Obs. n° 25 (40582)

Coloration H.P.S. - G x 125

Aspect de fibrose pariéto-alvéolaire diffuse, systématisée.

II - LES PNEUMOPATHIES DE LA GRIPPE

1°) Rappel épidémiologique

a) La grippe peut se développer sous plusieurs formes

Nous connaissons :

- sa forme pandémique qui affecte jusqu'à 80 % de la population du globe (20 millions de morts en 1918-19),
- sa forme épidémique habituellement hivernale,
- sa forme endémique,
- mais il est aussi démontré (92) que l'infection grippale peut, chez certains sujets, être totalement inapparente.

Il existe donc en permanence des individus qui véhiculent le virus grippal. Ces divers foyers favorisent probablement les variations antigéniques des souches virales tout particulièrement celles du type A. En effet, quand un virus passe d'un sujet à l'autre, il arrive que le germe pénètre dans un organisme partiellement immunisé, et ceci aide aux "recombinaisons" des caractères antigéniques. Lorsqu'une partie de la population change et ne se trouve plus immunisée, peuvent apparaître des souches que l'on croyait disparues mais qui, en fait, persistaient sous forme de foyers.

Il faut encore ajouter :

- que l'organisme s'immunise imparfaitement contre les virus grippaux qui sont de faibles agents antigéniques,
- que de nombreux facteurs amoindrissent les défenses immunitaires (l'âge, le poids,...),
- que les brassages de population favorisent la dissémination du virus.

b) La contamination

En dehors de l'organisme, le virus grippal a une durée de vie brève que peut prolonger le froid (7). Le virus atteint d'abord les voies respiratoires supérieures. Le malade est contagieux pendant les premiers jours de l'infection,

d'ailleurs les prélèvements doivent être effectués dès le début de l'atteinte grippale.

c) La diffusion du virus dans l'organisme

Le virus diffuse avant tout sur le revêtement épithélial de l'arbre respiratoire, mais cela n'exclut pas la virémie qui a été démontrée par de nombreux auteurs (Dujarric, Yamanouchi), mais qui n'est pas constante. C'est grâce aux propriétés de son enveloppe que le virion se fixe sur la cellule et y est absorbé. Ce sont les antigènes de surface (hémagglutinine et neuraminidase) qui interviennent à ce stade. La neuraminidase abaisse la viscosité du flux muqueux et dénude les récepteurs des surfaces cellulaires (4). Devenus intracellulaires, les virus se développent, libèrent de nouvelles particules virales qui vont se fixer sur d'autres cellules. L'extension de ces lésions entraîne la perte de l'activité ciliaire de la muqueuse respiratoire.

d) Les réactions de défense

- La fièvre joue un rôle important : conséquence de la phagocytose des virus par les granulocytes et les macrophages, elle inhibe le développement viral.

- Les mucopolysaccharides de la salive, des sécrétions naso-pharyngées, du mucus, agissent par compétition au niveau des récepteurs cellulaires.

- Dans les réactions de défense non spécifiques s'inscrit surtout l'interféron qui assure la protection des cellules non encore atteintes.

- Quant à l'immunité humorale, rappelons que les virus grippaux sont de faibles agents antigéniques et l'infection naturelle, comme la vaccination, ne procure qu'une protection passagère.

2°) Formes communes de la grippe

a) La forme habituelle de l'adulte (162)

- L'incubation est brève, de 1 à 4 jours.

- L'invasion est brutale avec fièvre, céphalées, malaise général.

- La phase d'état est constituée du groupement de trois syndromes :

- a) syndrome douloureux avec céphalées, courbatures, myalgies, arthralgies,

- b) syndrome général avec température élevée, frissons, asthénie, anorexie,

c) l'atteinte des voies aériennes est variable :

- . catarrhe nasal ou oculo-nasal (éternuements, larmoiement),
- . atteinte pharyngée (dysphagie, érythème du voile, des piliers et de la paroi postérieure du pharynx),
- . la participation broncho-pulmonaire se traduit par de la toux parfois associée à une expectoration muco-purulente et la perception de râles bronchiques à l'auscultation.
- . parfois douleurs thoraciques.

d) l'examen n'apporte rien de plus.

e) sur le plan biologique, l'hémogramme est souvent normal ; parfois leucopénie avec neutropénie ; parfois au contraire leucocytose.

- L'évolution est rapidement favorable avec parfois une petite reprise fébrile de courte durée dessinant le classique V grippal.

b) Les formes cliniques

- Les formes atténuées, voire inapparentes (92).

- Les formes avec surinfections bactériennes fréquentes et souvent graves, notamment chez le bronchitique chronique (87, 161, 104, 77). Nous avons déjà abordé ce problème et nous y reviendrons à propos des poussées d'exacerbation chez les insuffisants respiratoires chroniques.

- Les formes pleuro-pulmonaires : elles se traduisent par le tableau d'une pneumonie atypique contrastant avec des symptômes respiratoires nets, les signes physiques sont discrets. Les signes radiologiques ont été classés par Chambatte (31). L'image la plus fréquemment observée est l'opacité hilifuge de Glanzmann, mais on peut aussi voir une opacité systématisée, un aspect oedémateux, un infiltrat localisé, une image de miliaire à gros grains. Ces images pouvant être uni ou bilatérales et associées à une réaction pleurale.

- Les formes avec manifestations O.R.L. prédominantes, les formes neurologiques avec céphalées, parfois méningite aseptique lymphocytaire, voire encéphalite, les formes cardiaques avec péricardite ou myocardites, les formes cutanées avec érythème morbilliforme.

- Les formes digestives : l'appareil digestif n'est pas atteint par le virus (quoique Paccaud ait isolé le virus A2 dans les selles d'un malade), mais parfois la symptomatologie digestive est au premier plan (vomissements, douleurs abdominales, diarrhée).

3°) Grippes graves et malignes (77, 151, 161)

En dehors de toute surinfection bactérienne et de toute tare du sujet atteint, il est des formes de pneumopathie grippale sévère voire malignes propres à certaines épidémies ou à certains "moments" épidémiques faisant envisager le rôle direct du virus en cause.

Le début est brutal avec température à 40° C, rhinopharyngite. Rapidement s'installe la détresse respiratoire aiguë avec polypnée, cyanose. L'auscultation pulmonaire perçoit des râles crépitants ou sous-crépitanants diffus, associés de façon inconstante à une expectoration rosée ou sanglante. Les manifestations extra-respiratoires, ainsi que les signes d'I.V.D. sont fréquents.

A la radiographie, il existe initialement des opacités floconneuses à prédominance hilare, bilatérales, très évocatrices d'oedème pulmonaire. Puis, progressivement, diffusion aux deux champs pulmonaires donnant dans les cas extrêmes l'aspect de "poumons blancs". L'hypoxie est alors majeure, la Pa CO₂ est variable, volontiers normale ou basse, puis élevée à la phase terminale.

La culture de l'expectoration ne décèle qu'une flore saprophyte banale. La sérologie grippale est encore négative, mais le virus peut être cultivé dans la sécrétion pharyngée assurant ainsi parfois le diagnostic rétrospectif.

Le traitement, sur lequel nous n'insisterons pas, comporte essentiellement la ventilation assistée en pression positive permanente (en essayant de maintenir une Pa O₂ satisfaisante avec une Fi O₂ le plus faible possible), le traitement de la surcharge vasculaire pulmonaire, éventuellement la perfusion de gamma-globulines et l'acide acéxamique.

4°) Diagnostic

Il repose :

a) Sur l'isolement du virus (cf. méthodes de diagnostic virologique).

b) Sur le diagnostic sérologique

- réaction de fixation du complément,
- réaction d'inhibition de l'héماغglutination,
- il existe d'autres méthodes utilisées dans certains laboratoires (inhibition de l'activité neuraminidasique, immunodiffusion radiale).

5°) Vaccination anti-grippale (75)

La principale difficulté de la vaccination antigrippale tient à la constante évolution antigénique des espèces virales nécessitant l'adaptation permanente des vaccins aux variations observées.

De plus, la faible immunité développée, donc la nécessité d'un renouvellement annuel de vaccination, et la persistance, malgré des efforts de purification poussée, de discrètes réactions locales, constituent les autres difficultés.

Cependant, la vaccination constitue la seule mesure préventive vraiment efficace à grande échelle.

Plusieurs orientations sont possibles dans la distribution des vaccinations :

- sujets à haut risque (sujets âgés, insuffisants respiratoires, ...),
- population active pour des impératifs économiques,
- enfants d'âge scolaire qui représentent le principal élément de dispersion.

Le mode de vaccination le plus fréquemment utilisé est la vaccination par voie parentérale par un virus inactivé, mais, est à l'étude la vaccination par voie nasale par un virus vivant atténué.

III - PNEUMOPATHIES A MYXOVIRUS PARAINFLUENZAE

1°) Fréquence

Ils ont un rôle particulièrement important dans les infections respiratoires chez le nourrisson et l'enfant chez qui ils sont responsables de broncho-pneumopathies ou de laryngites d'évolution bénigne (à 4 ans 80 % des sujets ont des anticorps). Chez l'adulte, leur rôle est plus modeste : ils ne sont en cause que dans 3 à 6 % des pneumopathies atypiques (5).

Il serait responsable de 8 % des poussées infectieuses des bronchopathies chroniques (27).

2°) Clinique

Il s'agit d'infections bénignes, mais lorsqu'elles surviennent sur un terrain broncho-pulmonaire déficient, elles peuvent être sources d'aggravation (poussées d'asthme, de bronchites aiguës...) (3).

Pour de nombreux auteurs, seul le type 3 serait responsable de pneumopathies, dont le tableau clinique est proche de celui de la grippe. Pour Bosshard (20), le type 3 représente 75 à 95 % des sérodiagnostics positifs en para-influenzae (indépendamment de l'âge).

3°) Diagnostic

L'isolement du virus se fait par inoculation des prélèvements sur culture de rein de singe ou de cellules He La. L'identification est possible 3 à 5 jours plus tard par hémadsorption.

Le sérodiagnostic par réaction de fixation du complément, méthode la plus simple et la plus utilisée, ne serait pas rigoureusement spécifique du type étiologique : il y aurait des réactions anamnestiques croisées entre les différents types et avec le virus ourlien du fait d'une communauté antigénique avec ce virus.

IV - LES PNEUMOPATHIES A VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL (R.S.)

1°) Epidémiologie - Fréquence

Le virus R.S. est très répandu dans le monde. Il sévit par petites épidémies hivernales. Sa contagiosité est grande. C'est chez l'enfant que le virus R.S. est habituellement trouvé (Chanock (33) : 42 % des bronchiolites, 24 % des "condensations" pulmonaires avant l'âge de 6 mois). Il s'agit essentiellement d'une affection des deux premières années. Avec l'âge, le taux de fréquence décroît. A 10 ans, 60 à 90 % de la population, selon les régions, possèdent des anticorps (38). Dans la population adulte, le V.R.S. ne représente que 1 à 5 % des affections respiratoires. Des épidémies d'infections respiratoires à V.R.S. ont été décrites chez des vieillards (78). L'auteur imagine qu'elles résultent d'un fléchissement immunitaire général et surtout d'une altération des processus de défense locaux, ce qui expliquerait l'aptitude du virus à induire des poussées d'exacerbation chez les bronchitiques chroniques (27, 107, 114, 150).

2°) Clinique

Il est démontré que le virus R.S. a un tropisme particulier pour les petites bronches (73). Aussi est-il prévisible que ses effets seront majeurs chez l'enfant. Toutefois il existe des récepteurs bronchiques vagues (entraînant une broncho-constriction) sous l'action de certains virus endommageant l'épithélium bronchique (53). Le V.R.S. atteint donc principalement le tractus aérien inférieur, donnant des bronchiolites, des bronchopneumopathies ou des foyers de condensation à prédominance hilare.

3°) Diagnostic

L'isolement se fait par inoculation directe sur culture de cellules diploïdes humaines où il provoque l'apparition de vastes cellules géantes et des inclusions cytoplasmiques éosinophiles. Cette inoculation doit se faire rapidement étant donné l'extrême fragilité du virus. L'identification sera faite par neutralisation ou par immunofluorescence.

La réaction de fixation du complément est la méthode la plus utilisée.

Elle est rapide et sensible, même pour les réinfections de l'adulte. La réaction de séroneutralisation, plus sensible mais plus délicate, ne suffit pas au diagnostic car peut être seulement le témoin de l'immunité acquise du sujet.

V - LE ROLE DES ENTEROVIRUS DANS LES PNEUMOPATHIES

Les entérovirus, s'ils donnent très souvent une infection rhino-pharyngée latente ou patente, leur place dans les infections respiratoires basses apparaît très réduite. Ils sont habituellement signalés chez l'enfant, le nouveau-né surtout, où l'atteinte pulmonaire ne constitue qu'un des éléments d'une infection généralisée gravissime.

Les sérotypes rencontrés dans ce genre d'infection sont les Echovirus 6, 11, 20, 28, 30, les Cosxackie A7, B4, B5 ; leur rôle étiologique exclusif est toujours difficile à établir en raison de la possibilité d'association avec d'autres agents pathogènes. Cette éventualité doit toujours être discutée lorsque le tableau clinique ne correspond pas à ce que l'on connaît habituellement du pouvoir pathogène du virus.

L'étude de De Sanctis Monaldi (143), tout en mettant l'accent sur les troubles respiratoires dus au virus Echo, montre la difficulté d'interpréter leur rôle exact. Les virus Coxsackie sont surtout responsables d'atteinte des voies respiratoires supérieures. Des atteintes des voies respiratoires inférieures peuvent cependant être déterminées par le type A (Johnson, 89) et par le type B (Eckert, 51). Ce dernier est le virus habituel de la pneumonie d'été.

Quant au Poliovirus 2 vaccinal, son rôle a été étudié par Daniel (43, 44) à propos de deux cas de pneumonie interstitielle aiguë aboutissant au décès. Dans les deux cas, le Poliovirus 2 vaccinal fut trouvé en quantité massive dans les fragments pulmonaires prélevés. L'un des deux sujets étant atteint de leucose lymphoïde.

On sait cependant que le virus vaccinal se transmet facilement et réalise une vaccination forcée pour un grand nombre d'individus. On pourrait en déduire que la découverte d'un virus vaccinal chez des malades est fortuite. Cette conclusion est sans doute vraie dans un certain nombre de cas, mais il importe de savoir si le virus vaccinal peut, chez certains sujets, être pathogène. La réponse est affirmative chez les sujets hypogammaglobulinémiques (122). Dans les autres cas, Wyatt (170) a émis l'hypothèse séduisante d'une prédisposition génétique ?

VI - LES PNEUMOPATHIES A ADENOVIRUS (A.D.V.)

1°) Epidémiologie - Fréquence

Après la découverte de Rowe (140) en 1953, le rôle des adénovirus devint évident non seulement dans les affections des voies aériennes supérieures mais aussi dans les pneumopathies que Lelong et Coll. (98) caractérisent dès 1957.

Les infections primaires chez l'adulte peuvent déclencher des poussées épidémiques que l'on décrit surtout dans les collectivités militaires. Certains sérotypes sont responsables : 3, 4, 7, 11, 14. Les pneumonies, avec ou sans pleurésie, sont fréquentes (30 %) et dues surtout aux types 4 et 7. Les infections sporadiques, cliniquement légères, sont les plus habituelles.

Rappelons que, du fait de sa résistance et de son élimination dans les selles, sa transmission peut être directe par voie aérienne ou indirecte (eau de boisson, bains de piscine...).

Au total la fréquence des pneumopathies à Adénovirus est variable suivant l'âge. Elles affectent plutôt le nourrisson où elles représentent 5 à 10 % des pneumopathies non bactériennes et d'autre part l'adolescent et l'adulte jeune où ces taux sont de 3 à 15 %.

Pour Vargosko (159), la fréquence relative des principaux sérotypes s'établit ainsi : type 1 (30 %), type 2 (36 %), type 3 (19 %), type 5 (12 %), type 7 (4 %). Il faut insister sur la gravité du type 7 (Benyesh-Melnick (12)) surtout s'il est associé à une dépression immunitaire de l'hôte (148) et sur celle du type 3 (169).

2°) Clinique

Après une incubation de 7 à 10 jours, le début se fait progressivement en 24 à 48 heures, fièvre, frissons, inflammation adéno-pharyngo-conjonctivale de valeur diagnostique. Puis c'est la période d'état qui n'a rien de bien particulier. L'évolution est en règle bénigne.

Les formes graves touchent les jeunes enfants, mais aussi les adultes qui voient survenir la pneumopathie à adénovirus peu après une première atteinte virale dont on sait le rôle immuno-suppresseur (29). C'est une broncho-pneumopathie brutale

avec signes de détresse respiratoire (polypnée, cyanose). Les signes radiologiques sont ceux des pneumopathies virales graves, sans aspect particulier. Les signes nerveux sont quasi-constants avec somnolence, convulsions, et parfois coma. Des signes digestifs, un exanthème morbilliforme à tendance hémorragique, sont fréquents. La mort survient dans un tiers des cas. L'adénovirus de type 7 est le plus souvent en cause, retrouvé non seulement dans le poumon, mais aussi dans le foie, la rate, le rein, le sérum, parfois le névraxe. Il s'agit donc alors d'une infection généralisée à localisation pulmonaire.

3°) Diagnostic

La fréquence des infections chroniques latentes ôte beaucoup de signification à l'isolement du virus. Il faut donc confirmer l'infection par la mise en évidence de l'apparition des anticorps, soit fixant le complément (spécifiques du groupe), soit neutralisant ou inhibant l'hémagglutination du virus isolé. Une tentative de vaccination a été envisagée (37).

VII - LES MANIFESTATIONS PULMONAIRES GRAVES DE LA VARICELLE

1°) Fréquence

Les pneumopathies de la varicelle sont relativement fréquentes. En 1963, la littérature en donnait 120 cas (28). Des manifestations pulmonaires existent dans près de 10 % des varicelles. La pneumopathie varicelleuse prédomine nettement chez l'adulte (166). Si le rôle favorisant de la corticothérapie n'est pas clairement démontré pour les manifestations pulmonaires, on sait cependant le caractère redoutable de la varicelle chez le sujet immuno-déprimé (transplanté, Hodgkin, affections malignes diverses...) (6). Enfin la notion d'antécédents pulmonaires évidents est souvent retrouvée chez les malades présentant un poumon varicelleux (8).

2°) Clinique

Sur le plan clinique, au début l'atteinte pulmonaire est contemporaine de l'apparition de l'exanthème. A la phase d'état, la sémiologie est inconstante et d'intensité variable (toux, dyspnée, auscultation pauvre). L'étude radiologique est caractéristique chez l'adulte avec des opacités nodulaires de 10 à 15 mm de diamètre, infiltrant de façon diffuse les deux champs pulmonaires encore que la prédominance basale ait été notée (Gerbeaux). Il peut s'associer des opacités hilaires irradiant vers le diaphragme. L'évolution est favorable dans la grande majorité des cas, les anomalies radiologiques s'effaçant en 5 à 10 jours.

De nombreux auteurs ont cependant insisté sur la particularité de l'évolution calcifiante (40, 45) pouvant retentir sur la fonction respiratoire (16).

VIII - LA PNEUMOPATHIE HERPETIQUE

Au cours de l'herpès, les localisations pulmonaires sont habituellement le fait d'une dissémination, au cours d'une primo-infection herpétique, sur un terrain réceptif (notamment le nouveau-né). Les infections secondaires sont des réinfections déclenchées par des stimuli variés non spécifiques.

L'infection herpétique active est fréquente chez les immuno-déprimés. Cette affirmation s'impose aux cliniciens ayant la charge des transplantés et les études virologiques et sérologiques le confirment.

Le diagnostic de broncho-pneumopathie herpétique est malaisé car l'isolement du virus au niveau des voies aériennes est sans signification si le prélèvement n'a pas porté sur le tissu pulmonaire. La positivité de la sérologie et l'ascension des taux sont choses courantes chez les immuno-déprimés. A tel point qu'une étude récente (99) pose le problème de l'existence même des pneumopathies herpétiques.

L'inventaire de la littérature ne fait apparaître que 16 observations de 1949 à 1976 et les critères exigés sont soit la présence du virus en culture dans le tissu pulmonaire, soit une culture positive des expectorations s'accompagnant d'inclusions cellulaires de Cowdry, mais il semble qu'un isolement dans l'expectoration associé à une variation des anticorps fixant le complément soit significatif (102).

Il semble surtout que l'herpès virus est particulièrement responsable de surinfections bactériennes par inhibition de la phagocytose (136), inhibition des anticorps IgM bactéricides par des IgA sériques bloquants d'origine virale (Griffis).

Récemment, on a souligné l'intérêt de l'Acyclovir (155) comme thérapeutique des localisations herpétiques viscérales. Celui-ci, dépourvu de toxicité, doit être prescrit le plus tôt possible, et semble capable d'arrêter l'évolution de l'infection.

IX - LES PNEUMOPATHIES A CYTOMEGALOVIRUS (C.M.V.)

1°) Epidémiologie - Fréquence

Le C.M.V. fait partie du groupe des Herpès-virus et a la propriété de persister à l'état latent dans l'organisme, infectant de façon chronique les cellules après une primo-infection. En France, 60 % des sujets de plus de 40 ans ont des anticorps (88). Il est surtout mis en cause dans la pathologie pulmonaire des leucosiques et des immuno-déprimés (transplantés). La survenue d'une infection à C.M.V. chez ces malades est attribuée à la reviviscence d'un virus latent, mais il peut s'agir d'une primo-infection ou d'un virus transmis par les transfusions ou la greffe (1).

2°) Clinique

Fièvre, dyspnée pouvant aboutir à l'insuffisance respiratoire aiguë avec cyanose, toux parfois hémoptoïque. Sur le plan radiographique : opacités micro-nodulaires périphériques surtout.

Les autres manifestations (syndrome mononucléosique, hépatite, atteinte neurologique...) ne seront pas évoquées dans ce travail.

3°) Diagnostic

On peut isoler le virus dans le sang, les urines, le liquide d'aspiration bronchique, la salive, les biopsies d'organes, mais cette recherche est difficile en raison de l'extrême fragilité du virus. L'isolement et l'identification d'un C.M.V. dépendent surtout de la rapidité d'inoculation (si possible au lit du malade), et de la qualité des cellules utilisées (fibroblaste humain) (48).

La réaction de fixation du complément est la méthode la plus utilisée et possède une spécificité de groupe.

En fait, l'apparition des anticorps ou leur élévation peut se produire en l'absence de toute atteinte pulmonaire. De même, l'isolement du C.M.V. dans les urines ou les sécrétions bronchiques, n'est pas suffisant pour affirmer l'infection. Paradoxalement, Craighead (39) a démontré que certains patients meurent d'infection prouvée par le C.M.V. sans augmentation concomitante significative du titre des

anticorps. Le diagnostic formel ne peut donc reposer que sur la présence des cellules à inclusion caractéristiques dans le matériel de biopsie pulmonaire associée à l'isolement du C.M.V. et/ou à l'augmentation du taux des anticorps.

3°) Traitement

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement spécifique actif sur le cytomégalovirus. Il n'y a pas encore non plus de vaccins utilisables chez l'homme.

X - BRONCHO-PNEUMOPATHIES A MYCOPLASMA PNEUMONIAE (M.P.)

1°) Historique

Dès 1898, Nocard et Roux isolent l'agent de la péripneumonie des bovidés qui sera dénommé plus tard *Mycoplasma mycoides*. En 1943, Turner et Peterson montrent qu'un certain nombre de malades atteints de pneumonie atypique élaborent des agglutinines froides. La même année, Thomas et Coll. montrent que le streptocoque M. G. non hémolytique est agglutinable par le sérum de sujets convalescents de pneumonie atypique primitive. Il faut attendre 1961 et les travaux de Chanock pour assimiler l'agent de Eaton (longtemps confondu avec un virus) à un *Mycoplasma pneumoniae*.

2°) Physiopathologie

La pathogénie de l'infection à *Mycoplasma pneumoniae* a été étudiée surtout par l'inoculation au hamster et au cotton rat ainsi que par ses effets sur les cultures de trachée (25, 36). En culture de trachée, M.P. se fixe rapidement aux cellules ciliées par un organelle spécialisé (62). La fonction ciliaire s'altère rapidement ; le parenchyme pulmonaire lui-même est peu atteint (41).

La nature superficielle de l'infection, la localisation quasi-élective aux conduits aériens, l'intégrité relative du parenchyme, rendent compte de la bénignité de l'infection respiratoire à M.P. et de l'importance de la toux, traduisant les phénomènes irritatifs de l'épithélium bronchique (145).

Un mécanisme immuno-pathologique pourrait intervenir, selon Fernald (55, 56) : certaines infections apparentes représenteraient en fait une réponse hyperimmune en relation avec une hypersensibilité préalablement acquise.

Les peroxydes produits par M.P. pourraient altérer les antigènes de surface des globules rouges, entraînant une auto-immunisation du sujet vis-à-vis de ses propres hématies avec production d'agglutinines froides (Somerson).

3°) Epidémiologie - Fréquence

De diffusion mondiale, l'infection à M.P. sévit cependant surtout dans les régions tempérées sur un mode essentiellement endémique et par petites épidémies.

L'incidence réelle des infections à M.P. est probablement sous-estimée du fait de la fréquence des formes inapparentes et de l'absence fréquence de demande biologique de confirmation (145).

La pneumonie à M.P. représente la plus fréquente des atteintes étiquetées "virales" en dehors des épidémies de grippe. Pour Mogabgab (117), M.P. est responsable de 44 % des pneumopathies aiguës. Dans une enquête plus récente (30), il est retenu comme responsable dans 4 % des cas seulement. Puel (133) le rend responsable dans 27 % des cas. Foy (59), sur 5442 pneumopathies aiguës, met en évidence le rôle du M.P. dans 20 % des cas.

Rares avant 5 ans et chez le sujet âgé, la pneumopathie aiguë à M.P. s'observe surtout entre 10 et 30 ans. Les milieux militaire et universitaire constituent donc un terrain de prédilection.

Les réinfections sont possibles ; de nombreuses observations laissent à penser que l'immunité vis-à-vis du M.P. n'est pas de longue durée (15, 60).

4°) Etude radio-clinique

a) La forme habituelle

Le tableau clinique s'identifie pour l'essentiel à celui des pneumopathies virales (91) :

- l'incubation est longue (1 à 3 semaines),
- l'invasion se traduit par un malaise général (90 % des cas), une fièvre (75 %), des céphalées (66 %), des frissons (40 %), des adénopathies cervicales (40 %). C'est surtout la toux qu'on observe dans 99 % des cas qui est caractéristique. Elle est sèche et opiniâtre, les signes physiques sont pauvres.
- ainsi s'installe la phase d'état.

Les signes radiologiques sont nets du 4ème au 15ème jour. Les images, unilobaires dans 80 % des cas, peuvent être plurilobaires et bilatérales avec une réaction pleurale (10 % des cas). Les images radiologiques sont le plus souvent banales ; certaines sont évocatrices des pneumopathies virales par leur aspect hilifuge et leur localisation basale :

- condensation pneumonique hilifuge avec épaissement broncho-vasculaire sous hilaire s'étirant vers la base,
- opacités nodulaires floconneuses, atélectasies en bande, infiltrations lobaires sont plus rares,
- exceptionnellement abcès du poumon (101).

Putman (135), en reprenant 100 pneumopathies à M.P. sérologiquement confirmées, distingue deux groupes :

- le 1er groupe avec un syndrome aigu de pneumopathie franche, image radiologique de condensation lobaire ou segmentaire.
- le 2ème groupe avec une symptomatologie beaucoup moins franche, une histoire clinique prolongée et des images radiologiques diffuses de type réticulo-nodulaire.

Il admet que la diminution des moyens de défense locaux et les perturbations de l'immunité cellulaire jouent un rôle dans le déterminisme de ces différentes formes radio-cliniques avec réaction hyper-immune pour les images pneumoniques (confirmé par Fernald) et au contraire altération de l'immunité cellulaire dans les formes diffuses et dans les formes avec peu de signes radiologiques (59). Le sérum antilymphocyte T de hamster supprime la réponse pneumonique à l'infection à M.P.

- L'évolution est en règle bénigne, avec une régression des signes cliniques en 2 à 3 semaines, et des signes radiologiques en 3 à 6 semaines. Des rechutes et récidives sont parfois observées, suggérant que l'immunité acquise est de courte durée.

b) Les autres manifestations cliniques dues au M.P.

Elles sont nombreuses et nous n'y insisterons pas :

- atteinte O.R.L. (rhinopharyngite, otite),
- atteintes neurologiques (méningites lymphocytaires, encéphalite, polyradiculonévrite),
- atteintes cutanées (rash, érythème polymorphe),
- atteinte cardiaque (péricardite, myocardite), pancréatique, gastro-intestinale, musculaires, anémies hémolytiques...

c) Les formes cliniques sévères liées au terrain

- Il existe des formes sévères survenant chez des malades fragilisés par le grand âge et surtout chez des malades présentant une pathologie broncho-pulmonaire chronique. Nous reviendrons d'ailleurs sur le rôle et la fréquence des infections à M.P. chez "le chronique".

- De nombreux auteurs (59, 69) ont souligné la gravité des infections à M.P. survenant chez les immuno-déprimés. Foy (59) insiste d'ailleurs sur le fait que les formes les plus graves sont paradoxalement souvent celles qui s'accompagnent de peu de signes radiologiques.

- D'autres auteurs, et notamment FISHMANN (58), rapportent plusieurs cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë dus à M.P. chez des sujets sans antécédents pathologiques notables, et sans déficit immunitaire évident. Aucune explication n'est donnée : surinfection bactérienne ? association virale ?

5°) Diagnostic biologique de l'infection à Mycoplasma pneumoniae

a) La numération-formule

Elle peut montrer une leucocytose avec polynucléose, soit plus rarement une leuconeutropénie.

b) Diagnostic direct (10)

L'isolement du M.P. est très difficile ; les prélèvements seront précoces, à partir d'expectorations, d'écouvillonnage de gorge, de fragments tissulaires. Le prélèvement sera rapidement cultivé. Les milieux de culture sont complexes et doivent tenir compte des exigences nutritives multiples du M.P. La culture pousse en 8 à 20 jours, identifiée par son aspect, la mise en évidence des propriétés biochimiques et antigéniques du mycoplasme.

c) Diagnostic indirect

- La réaction de fixation du complément est la plus couramment pratiquée. Elle est simple, les anticorps décelés sont précoces et durables mais peuvent s'observer dans une fraction de la population saine (Cordero). Un taux élevé d'anticorps (égal ou supérieur à 64) est en faveur d'une infection récente, mais il est préférable d'observer une séro-conversion vraie.

- Les réactions d'inhibition de croissance et d'inhibition métabolique (inhibition de la fermentation du glucose, inhibition de la réduction du tétrazolium) sont plus longues et délicates (142).

- La réaction d'immunofluorescence indirecte est sensible mais de réalisation délicate.

- L'hémagglutination indirecte, moins spécifique, et l'inhibition de l'hémagglutinine du M.P. sont peu utilisées.

- Enfin les techniques sont spécifiques telle que la recherche des agglutinines froides ou celle d'agglutinine pour le streptocoque M.G. sont totalement abandonnées.

6°) Traitement et prophylaxie des infections à M.P. (129)

a) L'antibiothérapie

Dès 1954, Meiklejohn (111) montrait l'efficacité de la tétracycline. La culture du M.P. sur milieux acellulaires réalisée en 1962 devait permettre des études quantitatives, *in vitro*, des différents antibiotiques :

- les antibiotiques agissant en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne sont évidemment inefficaces, puisque le mycoplasme n'est limité que par une membrane.

- seuls les macrolides et les cyclines sont vraiment efficaces. A concentration égale, l'érythromycine est 50 fois plus efficace que les cyclines (147). Ces antibiotiques sont à prescrire au moins 7 jours aux doses habituelles (2 g/jour pour la tétracycline, 200 mg/jour pour l'oxycycline, 2 g/jour pour l'érythromycine). Il faut savoir cependant que le mycoplasme peut persister dans les voies respiratoires malgré l'antibiothérapie. Des publications font état de souches résistantes aux cyclines (90).

b) Prophylaxie

- L'antibiothérapie préventive aux cyclines semble réduire la fréquence des pneumopathies.

- Les vaccins inactivés sont inefficaces.

- Les recherches s'orientent actuellement vers la production de vaccins atténués et surtout de vaccin préparés à partir de mutants thermosensibles administrés par voie intra-nasale (153).

XI - LES PNEUMOPATHIES A CHLAMYDIA PSITTACI

Chlamydia psittaci, anciennement appelée *Bedsonia*, est l'agent pathogène de l'ornitho-psittacose, dont la pneumopathie est la manifestation prédominante. Il rend compte de 4 à 6 % des pneumopathies (156).

1°) Epidémiologie

Les oiseaux constituent le réservoir de virus. Les perroquets et surtout les perruches d'Amérique du Sud ont été responsables des épidémies de formes graves. Les pigeons sont, en France, les vecteurs essentiels des formes sporadiques plus bénignes (70 %). Toutefois il est des contaminations professionnelles et une telle notion anamnétique est un excellent élément d'orientation. En règle générale, c'est par les fientes de l'oiseau que se fait le transport du virus. La contagion interhumaine semble cependant être possible. La maladie paraît plus fréquente au printemps.

2°) Etude clinique (24)

Il est difficile de tracer un tableau clinique univoque de la pneumonie à *Chlamydia psittaci* tant existent de variantes symptomatiques, cliniques ou radiologiques. Les formes d'intensité moyenne sont les plus fréquentes. La durée d'incubation varie de 1 à 3 semaines. Le début peut être brutal, d'aspect pneumonique avec élévation thermique, frissons, malaise général, ou plus progressif avec toux, fièvre modérée, myalgies. Rapidement les signes fonctionnels s'associent au syndrome infectieux : la toux est l'élément principal, tenace. Les signes physiques sont nuls ou discrets (râles sous crépitants).

3°) Les images radiologiques ont été bien étudiées par Haguenauer et Coll. (72)

Ces auteurs, à partir de 33 malades, ont vu 31 fois des opacités pulmonaires qui siégeaient 13 fois dans les lobes inférieurs, 8 fois dans le lobe moyen ou la lingula, 7 fois dans les lobes supérieurs. La prédominance aux lobes inférieurs mérite d'être soulignée.

Il s'agit le plus souvent de l'aspect de pneumopathie hilifuge, uni ou bilatérale, ou encore d'opacités systématisées segmentaires ou lobaires, parfois rétractiles, ou parfois d'opacités nodulaires disséminées dans un poumon ou les deux. Un élément particulier tient à la fréquence des adénopathies médiastinales. La pleurésie est rare.

4°) Les signes biologiques

L'hémogramme est variable : leucopénie ou leucocytose avec polynucléose.

5°) Evolution et complications

La maladie est en règle bénigne, fièvre et signes fonctionnels disparaissant en quelques jours. Il existe des formes prolongées, mais surtout des rechutes (Anderson : 5 sur 24 ; Bowman (21) : 5 sur 15).

Il peut exister des manifestations associées extra-respiratoires (cardiaques, nerveuses, rénales, érythème noueux).

6°) A côté de la forme habituelle que nous avons décrite, il est des formes graves.

Ce sont des formes avec signes généraux importants donnant un tableau de tymphos avec toux et dyspnée. On constate des signes de condensations pulmonaires en foyers uniques ou multiples. La mort survient en 8 à 10 jours dans un tiers des cas. Sans doute existe-t-il, parmi les Chlamydia, des souches dont la virulence est spécialement élevée.

7°) Le diagnostic biologique

- L'isolement du germe par inoculation intra-nasale ou intra-péritonéale à la souris ou dans le sac vitellin de l'oeuf embryonné n'est réalisable que dans quelques laboratoires spécialisés.

- La réaction sérologique de fixation du complément est simple et valable à condition d'observer une élévation significative du taux des anticorps lors du deuxième prélèvement : à défaut il faut exiger un taux au moins égal à 64. La constatation d'un taux d'anticorps inférieur peut s'expliquer par la séquelle sérologique d'une infection inapparente ancienne. Mais il faut savoir aussi que, par un phénomène d'entraînement, une infection de toute autre nature peut entraîner une élévation passagère du taux d'anticorps, séquelle d'une ornithose ancienne ayant pu être inapparente. Enfin, il faut rappeler que la réaction du complément

ne détecte que des anticorps de groupe commun à d'autres chlamydiacées.

8°) L'anatomie pathologique a fait l'objet d'une étude de Worms (168), précédemment évoquée.

9°) Le traitement

Le germe responsable de l'ornitho-psittacose est sensible à la tétracycline, ainsi que l'ont montré Wong et Cox, à la dose de 1,5 g par jour pendant assez longtemps (10 jours après la défervescence thermique). Pour Bowman, le retard apporté à la mise en oeuvre de la thérapeutique prédisposerait aux formes prolongées et aux rechutes.

D'autres antibiotiques semblent être actifs : l'érythromycine proposée par Timberger, la rifampicine par Becker.

Le traitement préventif repose sur le contrôle sanitaire à l'importation des perruches, sur les mesures contre la maladie dans les élevages de dindons, de canards, sur la campagne contre les pigeons.

XII - PNEUMOPATHIES A RICKETTSIES

Elles sont l'apanage de *Rickettsia burneti*, appelée maintenant *Coxiella burneti*, agent de la fièvre Q. Comme les bactéries, elle possède deux acides nucléiques. C'est un parasite intra-cellulaire obligatoire.

1°) Epidémiologie

Les réservoirs de virus sont très nombreux, constitués par les oiseaux, le bétail, et les petits mammifères. La tique est un réservoir de virus en même temps qu'un vecteur.

La répartition est mondiale. La contamination humaine se fait le plus souvent par inhalation de poussières infectées, mais encore par contact direct avec les animaux (urines, selles, peaux), par piqure ou déjections des tiques, beaucoup plus rarement par contagion interhumain.

2°) Clinique

La fréquence des manifestations pulmonaires de la fièvre Q varie de 30 à 60 % des cas, alors que la maladie serait en cause dans 2 à 4 % des pneumopathies aiguës. L'incubation est longue, en moyenne deux semaines (10 à 26 jours).

Le tableau clinique se présente comme un syndrome pseudo-grippal à début brutal avec note pulmonaire, mais sans atteinte rhino-pharyngée.

Un exanthème morbilliforme siégeant au thorax et à la racine des membres, est parfois noté.

Radiologiquement, les opacités en "verre dépoli" siégeant aux lobes inférieurs, ont une valeur diagnostique mais sont inconstantes.

L'évolution est ordinairement favorable en 1 à 2 semaines, écourtée par les antibiotiques. Les images radiologiques sont plus longues à s'effacer. Des rechutes sont possibles.

3°) Diagnostic

L'isolement du germe à partir du sang ou des crachats est difficile. Le prélèvement doit être fait dans les premiers jours de la maladie, avant toute antibiothérapie, puis soit inoculé au cobaye ou au sac vitellin de l'oeuf embryonné, soit ensemencé sur culture de fibroblastes.

L'IDR avec l'antigène de *Coxiella burneti* est spécifique, mais ne permet pas d'affirmer une infection récente.

La réaction de Weil et Félix est toujours négative.

La micro-agglutination sur lame de Giroud et la réaction de fixation du complément, sont les méthodes les plus employées pour faire le diagnostic.

4°) Traitement

Il repose sur les tétracyclines et le chloramphénicol.

Les mesures prophylactiques se heurtent à des difficultés du fait de la multiplicité des réservoirs du germe et des nombreuses modalités de la transmission à l'homme.

— NOS OBSERVATIONS —

A - LA SELECTION DES MALADES

Cette étude a été menée dans le Service de Réanimation Médicale du Professeur A. BERTOYE pendant une période de 4 ans, allant de février 1975 à mai 1979. En fait, les études virologiques pratiquées sont demeurées très parcel- laires en 1975 et 1976, ce qui explique le petit nombre de malades étudiés pendant cette période. Par contre, à partir de 1977, les recherches virologiques sont deve- nues beaucoup plus systématiques tant lors des décompensations respiratoires aiguës survenant chez les insuffisants respiratoires chroniques que lors de détresses respiratoires aiguës chez des malades sans antécédents.

Au total, nous avons retenu 32 observations de malades présentant tous une insuffisance respiratoire aiguë grave, nécessitant l'assistance ventilatoire.

La recherche des dossiers a été facilitée par le recueil des résultats positifs dans le service des Virus de l'Institut Pasteur de LYON du Dr DENOYEL.

Nous avons parfois pratiqué une étude virologique même si la responsabilité de l'insuffisance respiratoire aiguë pouvait être imputée à une autre cause :

- traumatique (obs. n° 24),
- postopératoire (obs. n° 25 et 27),
- Mendelsohn (obs. n° 30).

Il s'agit de 23 hommes et de 9 femmes d'un âge moyen de 55 ans (extrêmes : 15 et 77 ans). Il n'y a pas eu de grandes épidémies virales pendant la période étudiée, toutefois on note une petite épidémie d'influenzae virus A Texas / 1/77 dans un centre médical pour insuffisants respiratoires chroniques (obs. n° 1, 2 et 3).

B - LES OBSERVATIONS

MR TRIB. (obs. n° 1)

Dossier n° 38318.

Ce malade de 46 ans, porteur d'une insuffisance respiratoire chronique mixte sévère (CV à 45 %, VEMS à 29 %), avec retentissement cardiaque majeur (ECG de CPC) est hospitalisé le 15/2/1978 en détresse respiratoire aiguë avec une

hypoxie à 38 T ; et hypercapnie à 65 T ; nécessitant la ventilation assistée. Un tableau d'allure grippal évolue depuis 15 jours avec température à 39° C, céphalées, courbatures, toux, augmentation de la dyspnée. La radiographie pulmonaire d'entrée montre une pneumopathie hilifuge discrète. Un *Klebsiella pneumoniae* est isolé dans les sécrétions bronchiques.

- Sur le plan biologique :

N.F. du 15/2 : 5400 G.B. avec 71 % de polynucléaires, 21 % de lymphocytes, 8 % de monocytes.

Bilan hépatique normal.

Sérologie syphilitique positive ancienne.

- Sérologie virale :

	16/2	27/2	21/3
Grippe A	8	64	32

- Isolement d'un virus Grippe A/Texas/1/77 dans le prélèvement du 17/2 et d'un Poliovirus 2 dans les selles du même jour.

Le malade subit un traitement au Bactrim (4 cp par jour du 21/2 au 27/2). La guérison est obtenue et le malade sort du service le 27/3 avec un état identique à celui qui précédait cette décompensation.

..

Mr CAHU. (obs. n° 2)

Dossier n° 37033

Malade de 43 ans porteur d'une insuffisance respiratoire chronique restrictive sévère post-tuberculeuse, évoluant depuis 1950, ayant déjà fait une première décompensation aiguë en 1976. Il est hospitalisé à nouveau le 24.1.1978 pour insuffisance respiratoire aiguë avec hypoxie majeure et hypercapnie à 106 T. Cette nouvelle décompensation est survenue lors d'un séjour en maison de repos où sévissait une épidémie locale de grippe. La radiographie pulmonaire d'entrée, en plus des lésions séquellaires, montre des foyers de condensations hétérogènes de la base gauche. La température est à 37°5 C.

- Sur le plan biologique :

N.F. d'entrée : 7000 G.B. avec 45 % de polynucléaires et 55 % de mononucléaires.

Bilan hépatique normal.

- Sur le plan bactériologique, un *Pseudomonas aeruginosa* est isolé le 25/1 dans les sécrétions bronchiques. Pas de B.K.

- Sérologie virale :

	25/1	1/02
Grippe A	16	64

- Isolement d'un virus Grippe A/Texas/1/77 dans les sécrétions bronchiques.

Le malade subit un traitement antibiotique associant Pénig. 10 M. et Nébéine 225 mg, du 24/1 au 2/2. La guérison est obtenue et le malade sort du service le 4/2 avec un état identique à celui qui précédait la décompensation, la radiographie pulmonaire montrant cependant la persistance d'un foyer de condensation de la base gauche.

..

Mme RICH. (obs. n° 3)

Dossier n° 39101 bis.

- Malade de 57 ans présentant, outre des antécédents psychiatriques, une insuffisance respiratoire chronique obstructive sévère déjà décompensée en juin 1977 à l'occasion d'un pneumothorax droit.

Elle présente, le 8/2/1978 une insuffisance respiratoire aiguë avec retentissement cardiaque droit majeur (ECG de CPA). Elle est trachéotomisée le 28/2/1978 et mutée dans le service le 2/3/1978 déjà ventilée. A l'interrogatoire, on trouve une notion épidémiologique virale dans la communauté où vivait la malade et une température à 39° C depuis plusieurs jours.

- La radio pulmonaire d'entrée ne montre que de discrètes opacités hilifuges.

- Sur le plan biologique :

N.F.P. du 3/3 : 10300 G.B. avec 87 % de polynucléaires.

Bilan hépatique dans les limites de la normale.

- Les prélèvements bactériologiques des sécrétions bronchiques montrent tout d'abord un staphylocoque doré le 2/3, puis un *Pseudomonas aeruginosa*.

- Les sérologies virales :

7/3/1978 : sérum anti Ag Témoin

16/3/1978 : Influenza A : 256.

- Isolement dans les sécrétions bronchiques d'un virus grippe A Texas 1/77.

- La malade reçoit un traitement antibiotique : Cefoxitine 12 g/j du 3/3 au 10/3.

La guérison est obtenue et la malade sort le 24/3 avec maintien de la trachéotomie à domicile et ventilation assistée pendant la nuit.

..

Mr ESCH. (obs. n° 4)

Dossier n° 39000

- Malade de 53 ans sans antécédents pathologiques notables, entré dans le service le 5/2/1978 pour insuffisance respiratoire aiguë.

Il existait un syndrome grippal typique quelques jours avant l'hospitalisation.

A l'entrée, outre la détresse respiratoire aiguë nécessitant la ventilation assistée, il existait une insuffisance rénale aiguë (créatinine 43 mg/l) nécessitant l'épuration extra-rénale, et des troubles de conscience. La température est à 39° C.

- La radio pulmonaire d'entrée montre des opacités nodulaires confluentes à gauche et des images réticulo-nodulaires au niveau du hile droit puis bilatéralisation des lésions avec aspect de "poumons blancs". Par ailleurs épanchement pleural gauche.

- Sur le plan cardiaque : troubles du rythme avec plusieurs épisodes de T.A.P. L'épanchement pleural est ponctionné, mettant en évidence un liquide hémorragique et nauséabond, faisant suspecter une infection par anaérobies (celle-ci n'est pas confirmée).

L'E.E.G. montre un ralentissement diffus de l'activité cérébrale avec des éléments triphasiques dans la région frontale.

Il sort du service le 16/5/1977 avec récupération de l'état antérieur à la décompensation.

..

Mme NEEL (obs. n° 6)

Dossier n° 37917

- Malade de 64 ans sans antécédents respiratoires importants (à l'interrogatoire on trouve cependant une discrète bronchite chronique), adressée dans le service le 9/4/1977 pour insuffisance respiratoire aiguë nécessitant la ventilation assistée.

La malade était dyspnéique depuis 48 heures et présentait un état sub-fébrile à 37°5-38° C depuis quelques jours. Pas de syndrome grippal net.

- La radio pulmonaire d'entrée est normale.

- Sur le plan biologique :

la NFP montre à l'entrée 11100 G.B. avec 80 % de polynucléaires, 11 % de lymphocytes et 9 % de monocytes.

Le bilan hépatique est normal.

- La température persiste aux environs de 38°5 jusqu'au 24/4, mais il existe une infection urinaire à 10⁷ Escherichia coli. Les recherches bactériologiques pratiquées sur les sécrétions bronchiques le 12/4 sont négatives puis apparition d'un Pseudomonas aeruginosa trouvé à plusieurs reprises.

- Les sérologies virales :	13/4	19/4	2/5
Grippe A	32	64	32

- Un virus Grippe A/Victoria/3/75 est isolé dans les sécrétions bronchiques.

- La malade reçoit un traitement antibiotique : Pipram : 4 g/jour du 23/4 au 27/4 puis Totapen 2 g/jour du 28/4 au 7/5.

La guérison est obtenue et la malade quitte le service le 9/5 avec une hypoxie persistante.

..

Mr DRION Robert (obs. n° 8)

Dossier n° 37766

- Malade de 75 ans aux antécédents de bronchite chronique de gravité modérée, entré dans le service le 4/3/1977 pour insuffisance respiratoire aiguë avec hypoxie sévère à 33 T, hypercapnie à 57 T, pH à 7,29 à l'entrée, nécessitant l'intubation et la ventilation assistée.

A l'interrogatoire, on retrouve la notion d'une décompensation progressive depuis une quinzaine de jours et un état fébrile trois jours avant l'entrée (température à 38°5 à l'entrée).

- La radio pulmonaire d'entrée montre des opacités nodulaires hétérogènes des deux bases.

Il n'y a pas de retentissement clinique cardiaque de l'insuffisance respiratoire.

- Sur le plan biologique :
la NFP d'entrée montre 9600 G.B. avec 82 % de polynucléaires et 18 % de mononucléaires.
Le bilan hépatique est normal.
 - Les prélèvements bactériologiques bronchiques montrent un *Escherichia coli*.
 - Les sérologies virales :

	7/3	23/3
Grippe A	16	64

 Pas d'isolement.
 - Le malade reçoit un traitement antibiotique associant Pénicilline 10 Millions/jour et Tobramycine 150 mg/jour pendant 10 jours.
- La guérison est rapidement obtenue et le malade sort du service le 22/3 avec récupération de l'état antérieur à la décompensation.

. . .

Mme CLEM. (obs. n° 9)

Dossier n° 37546

- Malade de 55 ans ayant une insuffisance respiratoire chronique restrictive majeure sur cyphoscoliose (CV à 18 %), trachéotomisée le 7/1/1977 à l'occasion d'une première décompensation et ventilée artificiellement à domicile depuis.
 - Elle est hospitalisée à nouveau dans le service le 13/4/1977 pour une température à 40,3° C, frissons et nécessité de ventilation artificielle continue.
 - La radio pulmonaire d'entrée est difficile à interpréter en raison de la déformation thoracique majeure. Il n'existe pas, de toute façon, de pneumopathie importante.
 - Il existe un tableau clinique d'insuffisance ventriculaire droite, et l'E.C.G. montre des signes évidents de CPC.
 - Sur le plan biologique :
la NFP montre, le 14/4 8200 G.B. avec 87 % de polynucléaires, 7 % de lymphocytes et 6 % de monocytes.
Le bilan hépatique est pratiquement normal.
 - Sur le plan bactériologique :
Isolement d'un streptocoque faecalis dans les sécrétions bronchiques, puis les prélèvements sont stériles.
 - Les sérologies virales :

	14/4	3/5	16/6
Grippe A	< 8	64	64
 - Les recherches de virus pratiquées le 15/4 sont négatives.
 - La malade reçoit un traitement antibiotique associant d'abord Pénicilline 10 Millions/jour et Gentamycine 240 mg/jour du 13 au 16/4, puis Vibra-veineuse 200 mg du 16/4 au 28/4.
La température persiste sous forme de grands clochers à 40°C jusqu'au 17/4, puis apyrexie.
- La guérison est obtenue et la malade sort du service le 5.5.1977 avec récupération de l'état antérieur à la 2ème décompensation. Elle est revue en mars 1978 avec une capacité vitale à 22 %.

. . .

Mr ROZE. Georges (obs. n° 10)

Dossier n° 39084

- Malade de 61 ans aux antécédents d'insuffisance respiratoire chronique sévère sur emphysème.

Le malade est hospitalisé le 25.2.1978 pour une insuffisance respiratoire aiguë avec hypoxie à 32 T, hypercapnie à 68 T. Le malade est intubé et ventilé.

On ne retrouve pas à l'interrogatoire de syndrome grippal mais une aggravation de la dyspnée. Il n'existe pas de température à l'entrée.

- L'E.C.G. d'entrée affirme le retentissement cardiaque ancien de l'insuffisance respiratoire.
- La radio pulmonaire d'entrée ne montre aucune image de pneumopathie, mais ultérieurement (10/3) apparition d'un foyer de la base droite.
- Sur le plan biologique :
NFP à l'entrée : 13400 G.B. dont 93 % de polynucléaires et 7 % de mononucléés.
- Bilan hépatique en faveur d'un "foie cardiaque".
- Sur le plan bactériologique on trouve, dans les sécrétions, un pneumocoque le 27/2, puis du *Pseudomonas aeruginosa* à plusieurs reprises.
- Les sérologies virales :

	28/2	7/3
Grippe A	256	> 512
- Le malade reçoit un traitement antibiotique avec tout d'abord Mynocine 200 mg/jour pendant 4 jours, puis Pénicilline 30 Millions du 3/3 au 13/3.

L'évolution est favorable, le malade est détubé et il sort du service le 18/3 avec récupération de l'état antérieur à cette décompensation (hypoxie à 60 T, hypercapnie 53 T).

..

Mr GIRO. (obs. n° 11)

Dossier n° 37715

- Malade de 77 ans, hospitalisé le 23/2/1977 pour insuffisance respiratoire aiguë sur insuffisance respiratoire chronique obstructive modérée. Depuis trois semaines environ, il existait une nette accentuation de la dyspnée et un fébricule à 38° C persistant à l'entrée dans le service.

A l'arrivée, le malade est intubé et ventilé. Il présente en effet une hypercapnie sévère à 100 T et hypoxie modérée.

- La radio pulmonaire d'entrée montre une pneumopathie massive du poumon droit sans atteinte du poumon gauche.
La fibroscopie est normale.
- L'E.C.G. d'entrée est normal.
- Sur le plan biologique :
la NFP du 24/2 montre 18000 G.B. avec 87 % de polynucléaires, 7 % de lymphocytes, 6 % de monocytes.
Le bilan hépatique est normal.

- Sur le plan bactériologique les prélèvements de sécrétions bronchiques du 24/2 et du 28/2 sont stériles. Il existe par ailleurs une infection urinaire à 10^7 *Klebsiella pneumoniae* le 4/3.
- Sérologie virale :

	25/2	17/3
Grippe A	128	128
- Le malade reçoit un traitement antibiotique à base de Pénicilline 15 Millions d'Unités/jour du 24/2 au 9/3, puis Pipram 6 gélules/jour du 7/3 au 18/3.

La guérison clinique et radiologique est obtenue et le malade sort du service le 29/3 avec toutefois une hypoxie modérée persistante.

..

Mme SAUS. (obs. n° 12)

Dossier n° 28397

- Malade de 75 ans porteuse d'une insuffisance respiratoire chronique mixte modérée, hospitalisée à plusieurs reprises entre 1970 et 1979. La malade n'a jamais été ventilée.

Elle entre dans le service le 2/5/1979 pour insuffisance respiratoire aiguë (hypoxie à 45 T et hypercapnie à 73 T). Il existe par ailleurs une insuffisance rénale modérée.

A l'interrogatoire on ne retrouve pas de syndrome grippal net. Il existe un retentissement cardiaque de l'insuffisance respiratoire chronique avec un E.C.G. de CPC. A l'entrée la malade est désorientée et l'E.E.G. pratiqué montre un ralentissement diffus de l'activité cérébrale. La température est aux environs de 38° C.

- La radio pulmonaire ne montre qu'une simple accentuation de la trame broncho-vasculaire hilare.
- Sur le plan biologique :
NEP à l'entrée avec 4300 G.B. dont 61 % de polynucléaires.
Le bilan hépatique est normal.
- Les prélèvements bactériologiques montrent, le 4/5, un *Staphylocoque doré* dans les sécrétions bronchiques, retrouvé le 15/5, puis remplacé par un *Pseudomonas aeruginosa* trouvé à plusieurs reprises.
- Sérologies virales :

	25/5	7/6
Grippe B	64	256
- Les isolements viraux sont négatifs.
- La malade subit divers traitements antibiotiques (Bactrim 4 cp/jour du 8 au 12/5, puis Pénicilline 15 Millions d'Unités/jour du 12/5 au 22/5, puis Pyopen 20 g/jour du 1/6 au 6/6).

L'extubation est réalisée le 19/6 et la malade part du service le 23/6. Elle est revue le 28/9 et son état est jugé identique à celui qui précédait l'hospitalisation, avec PO_2 65 T et PCO_2 45 T.

..

Mr CHAU. (obs. n° 13)

Dossier n° 39952

- Jeune homme de 15 ans présentant une insuffisance respiratoire chronique obstructive très sévère par bronchiolite oblitérante, hospitalisé dans le service le 24/10/1978 pour insuffisance respiratoire aiguë hypoxique (PO_2 40 T) et hypercapnique ($Pa\ CO_2$: 46 T), nécessitant l'intubation et la ventilation assistée. Il n'existe pas, à l'interrogatoire, de syndrome grippal mais une aggravation progressive des symptômes.

A l'entrée, il existe des signes cliniques d'insuffisance ventriculaire droite et un E.C.G. de CPC.

La température est à $38^\circ C$.

- La radio pulmonaire est considérée comme inchangée par rapport aux anciennes.
- Sur le plan biologique :
la NFP d'entrée montre 12600 G.B. avec 68 % de polynucléaires, 16 % de lymphocytes, 16 % de monocytes.
Le bilan hépatique est normal.
- Sur le plan bactériologique, les sécrétions bronchiques sont stériles à l'entrée, puis il est mis en évidence un *Pseudomonas aeruginosa* et une *Klebsiella pneumoniae*.
- Les sérologies virales :

	26/10	6/11
Virus parainfluenzae 3	32	256
- Isolement du virus parainfluenzae 3 dans la gorge.
- Le malade subit un traitement antibiotique à la Pénicilline G 5 Millions d'Unités/jour du 24/10 au 3/11.

La guérison est progressivement obtenue, le malade est détubé et il sort du service le 6/11/1978 avec récupération de l'état antérieur à la décompensation aiguë

..

Mme COUT. (obs. n° 14)

Dossier n° 37679

- Malade de 63 ans porteuse d'une insuffisance respiratoire chronique sévère par dilatation des bronches, ayant déjà fait plusieurs insuffisances respiratoires aiguës, entrée dans le service le 16/2/1977 pour nouvelle décompensation. A l'entrée il existe une hypoxie majeure ($P\ O_2$ 25 T) et une hypercapnie ($P\ CO_2$ 60 T). Il n'existe pas, à l'interrogatoire, de syndrome grippal net, mais une augmentation récente de la bronchorrhée et de la dyspnée. A l'entrée la température est à $38^\circ C$.

Il existe des signes de retentissement cardiaque droit et l'E.C.G. confirme le CPC.

- La radio pulmonaire d'entrée est considérée comme peu modifiée par rapport aux précédentes, puis apparition d'une pneumopathie de la base droite et de la lingula.

- Sur le plan biologique :
A l'entrée la NFP montre 5100 G.B. avec 66 % de polynucléaires, 22 % de lymphocytes, 12 % de monocytes.
 - Le bilan hépatique est en faveur d'un "foie cardiaque".
 - Sur le plan bactériologique :
Il est trouvé un *Candida albicans* dans les sécrétions bronchiques à l'entrée, puis du *Pseudomonas aeruginosa* à plusieurs reprises.
 - Sérologies virales :

	16/2	9/3
Virus R.S.	32	64
- Isolement d'un virus R.S. dans les sécrétions bronchiques.
- La malade va subir divers traitements antibiotiques :
Pénicilline G 10 Millions d'Unités/jour du 20/2 au 24/2,
Colimycine 3 Millions d'Unités/jour du 28/2 au 7/3,
Amiklin 1 g/jour du 10/3 au 30/3,
Amoxycilline 1,5 g du 19/3 au 30/3,
Fungizone per os du 22/2 au 9/3.

L'évolution est lentement favorable avec deffervescence de la température et nettoyage radiologique. La malade est trachéotomisée le 19/03. Elle quitte le service le 30/3 avec trachéotomie à domicile et nécessité de ventilation assistée 16 heures/24.

. . .

Mr SALL. (obs. n° 15)

Dossier n° 38956

- Malade de 73 ans aux antécédents d'infarctus du myocarde, sans antécédents respiratoires, connu comme porteur d'une gammopathie monoclonale siégeant sur les gamma-globulines avec plasmocytose sanguine intermittente. Il entre dans le service le 23/1/1978 pour insuffisance respiratoire aiguë hypoxique (Pa O₂ 45 T) et hypocapnique (Pa CO₂ 26 T). Le diagnostic porté initialement est celui d'oedème aigu du poumon par récurrence de nécrose myocardique (ascension enzymatique ; troubles du rythme auriculaire, rabotage de l'onde R en V3-V4-V5, extrasystoles ventriculaires fréquentes). Le cathétérisme montre cependant des pressions capillaires basses. La température est à 38,5° C à l'entrée.

- Sur le plan radiologique il existe une pneumopathie diffuse du poumon droit, puis aspect d'oedème pulmonaire typique malgré la ventilation assistée.
- Sur le plan biologique, outre la dysglobulinémie, la NFP d'entrée montre 11700 G.B. avec 91 % de polynucléaires.
- Sur le plan bactériologique, les sécrétions bronchiques prélevées à l'entrée sont stériles puis mise en évidence d'un *Pseudomonas aeruginosa*.
- Sérologie virale :

	24/1/1978	31/1/1978
Virus R.S.	16	128
- Le malade subit un traitement antibiotique avec Pénic 20 Millions d'Unités/jour du 23/1 au 29/1, puis Carbénicilline 15 g/jour et Amikacine 1,5 g/jour du 1/2 au 5/2.

Assez rapidement l'état clinique et radiologique s'améliore. Le malade est extubé et peut sortir du service le 9/2/1978 avec récupération de l'état antérieur à l'hospitalisation.

Mme BERN. (obs. n° 16)

Dossier n° 391114

- Malade de 69 ans aux antécédents d'asthme modéré, présentant en février 1978 un syndrome grippal typique. Progressivement apparition d'une dyspnée et d'une cyanose, puis aggravation entraînant une détresse respiratoire aiguë hypoxique (27 T) et hypercapnique (54 T). La malade est alors intubée et ventilée, puis mutée dans le service le 5/3/1978. La température est à 39° C.

Il n'existe pas, à l'entrée, de signes de retentissement cardiaque droit. L'E.C.G. est dans les limites de la normale.

- Sur la radio pulmonaire d'entrée, il existe des opacités hilifuges.

- Sur le plan biologique :

la NFP d'entrée montre 9700 G.B. avec 86 % de polynucléaires, 11 % de lymphocytes, 3 % de monocytes.

Le bilan hépatique est normal.

- Sur le plan bactériologique, les sécrétions bronchiques sont stériles à l'entrée de la malade.

- Sérologies virales :	6/3	14/3	28/3
R.S.	< 8	64	16
Herpès	< 8	16	32
Influenzae A	64	64	32

- Le virus R.S. est isolé dans les sécrétions bronchiques.

- La malade subit un traitement à l'Anoxycilline 1,5 g/jour du 8/3 au 17/3.

La guérison est obtenue et la malade peut quitter le service le 28/3 avec une discrète hypoxie persistante (P O₂ : 72 T). Son E.F.R. est en faveur d'un syndrome obstructif peu sévère.

Mr DEYG. (obs. n° 17)

Dossier n° 38543

- Malade de 58 ans aux antécédents d'insuffisance respiratoire chronique obstructive modérée, diabétique, hospitalisé le 28/9/1977 pour insuffisance respiratoire aiguë hypoxique (Pa O₂ 51 T) et hypercapnique (Pa CO₂ 55 T) nécessitant l'intubation et la ventilation assistée.

A l'arrivée, la température est à 40° C, évoluant depuis une dizaine de jours. Il n'existe pas de syndrome grippal net à l'interrogatoire. L'E.C.G. d'entrée montre une T.A.P., puis restauration du rythme sinusal.

- La radio pulmonaire d'entrée montre un foyer de condensation pneumonique du segment dorsal du L.S.G. et de la base droite.
- Sur le plan biologique :
la NFP d'entrée montre 13400 G.B. avec 90 % de polynucléaires, 5 % de lymphocytes, 5 % de monocytes.
Le bilan biologique hépatique est peu perturbé.
- Sur le plan bactériologique :
Il est isolé dans les sécrétions bronchiques prélevées à l'entrée un *Klebsiella pneumoniae*, puis les prélèvements fibroscopiques sont stériles au niveau de la bronche souche droite et mettent en évidence un *Pseudomonas aeruginosa* dans la bronche souche gauche, le 1/10.
Ce *Pseudomonas* est retrouvé à plusieurs reprises dans les sécrétions bronchiques entre le 11/10 et le 19/10.
- Devant la gravité du tableau, il est pratiqué une biopsie pulmonaire au niveau du poumon gauche le 18/10. Celle-ci ne permet pas de trancher quant à l'étiologie de la pneumopathie. Elle est stérile.
- Sérologie virale :

	11/10	14/10
Grippe A	64	32
Adénovirus	< 8	64

Il est isolé un adénovirus type 2.

- Le malade subit divers traitements antibiotiques avec Pénicilline G 24 Millions d'Unités/jour et Négram injectable 6 g/jour du 28/9 au 3/10, puis Gentalline 240 mg/jour et Keflin 12 g/jour du 3/10 au 12/10, puis Amykacine 400 mg du 20/10 au 2/11. La température s'amende progressivement mais la radio pulmonaire montre une extension des lésions avec apparition progressive d'un aspect de "poumon blanc" bilatéral. Obnubilation croissante aboutissant à un véritable état comateux.

Décès le 5/11/1977.

..

Mr VALL. (obs. n° 18)

Dossier n° 35183

- Malade de 52 ans sans antécédents respiratoires, hospitalisé le 11/2/1975 pour un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë hypoxique (Pa O_2 21 T) et hypercapnique (Pa CO_2 52 T), nécessitant l'intubation et la ventilation assistée en oxygène pur (Pa O_2 71 T sous FiO_2 1). A l'interrogatoire, on trouve un syndrome grippal typique évoluant depuis 15 jours avec toux, crachats hémoptoïques, température à 40° C, obnubilation, puis véritable état de coma.

A l'arrivée dans le service, la température est à 40° C, le malade est comateux (à l'E.E.G. ralentissement globale et réactivité incomplète). Il existe des signes d'insuffisance cardiaque droite et l'E.C.G. montre un aspect de CPA.

- La radio pulmonaire montre un aspect de "poumons blancs" bilatéral.
- Sur le plan biologique :
la NFP d'entrée montre 23900 G.B. avec 90 % de polynucléaires,
le bilan biologique hépatique est normal.

- Sur le plan bactériologique :
les sécrétions bronchiques prélevées à l'entrée montre un *Streptocoque pneumoniae*, puis apparition d'un *Klebsiella pneumoniae*.
Une hémoculture du 11/2 permet la pousse d'un *Streptocoque pneumoniae*.
- Malgré la ventilation assistée, l'aspect clinique et radiologique reste inchangé et devant la gravité du tableau il est pratiqué une biopsie pulmonaire le 15/2.
Cellè-ci montre des lésions diffuses prédominant au niveau des alvéoles : "Les lumières alvéolaires sont obstruées par des amas fibrinoïdes mêlés à de nombreux macrophages. Les septa sont épaissis par une fibrose débutante et surtout par de nombreux polynucléaires. Ils sont le plus souvent revêtus de cellules turgescentes de taille irrégulière, dont les noyaux comportent parfois des corps d'inclusions violacées dont l'aspect évoque les inclusions décrites dans les pneumopathies virales. Les artères sont entourées d'un manchon lympho-plasmocytaire épais" (Mme VITREY).
- Sérologies virales 13/2 20/2
 64 128
 64 128
- Isolement d'un poliovirus type 2 dans les sécrétions bronchiques et d'un adéno-virus type 3 dans la biopsie pulmonaire.
- Le malade subit un traitement antibiotique avec :
Gentamycine 160 ng/jour du 11 au 14/2,
Céphazoline 12 g.jour du 14/2 au 26/2,
Carbenicilline 30 g/jour du 26/2 au 28/2.

La température reste très élevée, les poumons restent "blancs" et le malade décède brutalement le 1/3, probablement d'un pneumothorax.

..

Mr BOMM. (obs. n° 19)

Dossier n° 37569

- Malade de 57 ans présentant une maladie de Steinert connue depuis 1956, hospitalisé le 12/1/1977 pour insuffisance respiratoire aiguë. Le malade avait présenté quelques jours auparavant un tableau de collapsus inexpliqué au décours de douleur abdominale associée à une diarrhée. A l'entrée, l'examen cardiaque, chez cet angineux connu, est normal. L'E.C.G. montrait une nécrose myocardique inférieure ancienne. La température est à 38,5° C.
- La radio pulmonaire d'entrée montre une pneumopathie hétérogène diffuse du poumon gauche.
- Sur le plan biologique :
la NFP d'entrée montre 9300 G.B. avec 85 % de polynucléaires, 9 % de lymphocytes, 6 % de monocytes.
Le bilan hépatique est normal.
- Sur le plan bactériologique il est isolé un *Klebsiella pneumoniae* à plusieurs reprises dans les sécrétions bronchiques, entre le 15/1 et le 31/1.
- Sérologies virales 14/1 21/1 1/2 22/2 17/3
 <8 <8 64 32 16
 <8 <8 64 32 16
- Isolement d'un virus Herpès 1 dans les sécrétions bronchiques prélevées à l'entrée.
- Le malade subit un traitement antibiotique avec Pénicilline G 10 Millions

d'Unités/jour du 13/1 au 27/1, puis Négram injectable 6 g/jour du 28/1 au 11/2, puis Carbénicilline 30 g/jour du 23/2 au 1/3, puis Tobramycine 225 mg du 1/3 au 9/3.

Le malade est trachéotomisé le 11/2. Amélioration progressive des signes radiologiques et guérison progressivement obtenue, permettant le départ du malade en convalescence.

..

Mr MART. (obs. n° 20)

Dossier n° 37482

- Malade de 65 ans aux antécédents d'insuffisance respiratoire chronique obstructive modérés, adressé dans le service le 18/12/1976 pour insuffisance respiratoire aiguë nécessitant l'intubation et la ventilation assistée.

A l'arrivée, il existe des signes de retentissement cardiaque droit importants à la fois clinique et électrique. Le malade n'est pas fébrile. Il n'y a pas eu de syndrome grippal typique en dehors de quelques myalgies.

- La radiographie pulmonaire montre un aspect réticulo-nodulaire bilatéral.

- Sur le plan biologique, à l'entrée,
la NFP montre 12300 G.B. avec 98 % de polynucléaires.
le bilan hépatique est perturbé dans le sens d'une cytolyse.

- Sur le plan bactériologique, il existe, à l'entrée, un *Pseudomonas aeruginosa* dans les sécrétions bronchiques, puis il s'y associe un *Klebsiella pneumoniae* le 12/1/1977.

- Sérologies virales	20/12	17/1
Echo 30	< 8	64
Herpès	< 8	64

- Un virus Herpès I est isolé dans les sécrétions bronchiques.

Le malade subit un traitement antibiotique associant Pénicilline G 20 Millions d'Unités/jour et Tobramycine 150 mg/jour du 14/1 au 24/1 ; il reste pratiquement apyrétique.

Le malade est trachéotomisé le 3/2/1977 et sort du service le 12/2/1977 avec sa trachéotomie permettant une ventilation assistée intermittente à domicile.

..

Mr MAZE. (obs. n° 21)

Dossier n° 41048

- Malade de 30 ans, sans antécédents pathologiques notables, présentant une varicelle typique débutant le 22/5/1979 (le fils du malade présentant peu auparavant la même maladie).

Le malade est hospitalisé dans le service le 27/5/1979 pour une insuffisance respiratoire aiguë (polypnée à 50/mm, cyanose). Il présente une hypoxie à 45 T et une hypocapnie à 32 T. Le malade est intubé et ventilé. La température

est à 40°C, l'examen cardiaque est normal, de même que l'E.C.G., l'examen neurologique est normal.

- La radiographie pulmonaire d'entrée montre un aspect d'opacités nodulaires prédominant dans les régions hilaires et basales.
 - Sur le plan biologique :
la NFP d'entrée montre 5600 G.B. avec 70 % de polynucléaires,
le bilan hépatique est normal,
il existe des immuns-complexes circulants à un taux modéré,
il existe un trouble de la coagulation évocant une C.I.V.D. modérée avec
7000 plaquettes, fibrinogène à 1,80 g, prothrombine à 90 %, PDF à 40 gamma.
 - Sur le plan bactériologique :
les sécrétions bronchiques du 27 et du 29/3 sont stériles,
10 hémocultures sont stériles, l'uroculture du 28/5 est stérile.
- | | |
|--------------------|------|
| Sérologies virales | 28/5 |
| varicelle | 16 |
- Isolement du virus dans les vésicules cutanées le 28/5.
 - Le malade subit un traitement antibiotique avec Pénicilline G 16 Millions d'Unités/jour le 27 et le 28/5, puis Erythromycine 3 g/jour du 29 au 31/5.

La température reste à 40° C jusqu'au 30/5 puis décroît, la radiographie pulmonaire se nettoie, le malade est détubé le 31/5. Il sort du service le 5/6 sans traitement, avec récupération de l'état antérieur. L'E.F.R. du 5/6 est normale en dehors d'un trouble de diffusion modéré. Le malade est revu en consultation le 12/7. E.F.R. normale en dehors d'un très léger trouble de diffusion. Radio pulmonaire normale.

...

Mr CHAR. (obs. n° 22)

Dossier n° 38628

- Malade de 65 ans, aux antécédents d'insuffisance respiratoire chronique obstructive sévère, adressé le 19/10/1977 pour insuffisance respiratoire aiguë hypoxique (P O₂ = 35 mm Hg) et hypercapnique (P CO₂ = 65 mm Hg).

A l'examen d'entrée, il existe des signes de retentissement cardiaque droit et l'E.C.G. confirme le CPC. Il existe un certain état de somnolence confirmé par un ralentissement diffus électroencéphalographique. On ne retrouve pas de syndrome grippal à l'interrogatoire, mais la température est à 38° C.

- La radiographie pulmonaire d'entrée montre la présence d'énormes artères pulmonaires. Il n'existe pas d'image de pneumopathie. La fibroscopie est normale.
 - Sur le plan biologique :
la NFP d'entrée montre 9800 G.B. avec 92 % de polynucléaires, 7 % de lymphocytes, 1 % de monocytes.
Le bilan hépatique est normal.
 - Sur le plan bactériologique, les prélèvements de sécrétions bronchiques sont stériles le 19/10, puis un *Pseudomonas aeruginosa* est mis en évidence et trouvé à plusieurs reprises.
- | | | |
|------------------------------|-------|------|
| Sérologies virales | 20/10 | 2/11 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | < 8 | 64 |
- Isolement de virus négatif.

- Le malade subit un traitement antibiotique avec Amikacine 1200 mg/jour du 26/10 au 3/11. Toutefois il persiste une température élevée aux environs de 39-39,5°C. Décès brutal le 17/11/1977.

La vérification anatomique met en évidence une embolie pulmonaire à point de départ auriculaire droit, ainsi qu'une communication interauriculaire méconnue.

• •

Mr ARNA. (obs. n° 23)

Dossier n° 38686

- Malade de 53 ans porteur d'une insuffisance respiratoire chronique obstructive sévère, obèse, gros fumeur, qui est hospitalisé le 3/11/1977 pour insuffisance respiratoire aiguë avec hypoxie à 31 T et hypercapnie à 68 T, nécessitant l'intubation et la ventilation assistée.

A l'interrogatoire on ne retrouve pas de syndrome grippal, mais à l'arrivée la température est à 38° C. L'examen clinique montre une somnolence, des signes de retentissement cardiaque droit. L'E.C.G. témoigne d'un CPC.

- La radiographie pulmonaire est normale et l'E.E.G. du 4/11 confirme un aspect d'hypersomnie.

- Sur le plan biologique :

la NFP d'entrée montre 11300 G.B. avec 73 % de polynucléaires, 14 % de lymphocytes, 13 % de monocytes.

le bilan hépatique est en faveur d'un foie cardiaque.

- Sur le plan bactériologique, l'examen des sécrétions bronchiques ne montre pas de germes à l'entrée, puis apparition d'un *Pseudomonas aeruginosa* trouvé à plusieurs reprises.

- Sérologies virales	8/11	23/11
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	< 8	64

Recherches virales négatives.

- Le malade reste subfébrile et ne reçoit aucun traitement antibiotique.

Il est détubé le 2/12 et sort du service le 5/12 avec récupération de l'état antérieur à la décompensation.

• •

Mr DARM. (obs. n° 24)

Dossier n° 38368

- Malade de 70 ans, porteur d'une insuffisance respiratoire chronique obstructive sévère, adressé dans le service le 15/8/1977 pour insuffisance respiratoire aiguë. A l'arrivée, le malade est déjà intubé et ventilé. Sous une FiO₂ à 60 % la Pa O₂ est à 53 T, montant à 97 T sous une FiO₂ à 100 %. La capnie est normale.

A l'interrogatoire, on ne retrouve pas de syndrome grippal, mais il existe

un état subfébrile à l'entrée. Le malade a, par ailleurs, fait une chute quelques jours auparavant, ayant entraîné des fractures des 7ème et 8ème côtes droites.

- L'examen d'entrée confirme le retentissement cardiaque de l'insuffisance respiratoire et sur l'E.C.G. il existe des signes de CPC.
 - La radiographie pulmonaire d'entrée est considérée comme normale. Le malade subit également une scintigraphie pulmonaire éliminant un processus embolique. Le malade est somnolent et l'E.E.G. confirme la surcharge lente.
 - Sur le plan biologique :
la NFP d'entrée montre 11100 G.B. avec 84 % de polynucléaires, 8 % de lymphocytes, 8 % de monocytes.
le bilan hépatique est normal.
 - Sur le plan bactériologique, il existe un *Proteus mirabilis* dans les sécrétions bronchiques du 16/8, puis il s'y associe un *Pseudomonas aeruginosa*.
 - Sérologies virales

	16/8	29/8
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	< 8	64
- Les recherches virales sont négatives.

Au cours de l'évolution, le malade présente un état d'agitation aiguë durant 48 heures. Il reste pratiquement apyrétique. Il ne subit aucun traitement antibiotique. Il peut être détubé le 2/9/1977 et peut quitter le service le 7/9 avec récupération de l'état antérieur à la décompensation.

..

Mr DEPA. (obs. n° 25)

Dossier n° 38614

- Malade de 57 ans, sans antécédents respiratoires, opéré d'un méningiome de l'angle ponto-cérébelleux gauche. Apparition en postopératoire précoce d'une pneumopathie dense occupant tout le poumon droit. Le malade est muté dans le service le 14/10/1977, au 3ème jour de l'évolution de cette pneumopathie, pour insuffisance respiratoire aiguë gravissime avec PaO_2 à 44 T sous 100 % d' O_2 .

A l'entrée dans le service, il existe un aspect de "poumon blanc" bilatéral avec cependant une prédominance droite. La température est à 40° C.

- Sur le plan biologique :
la NFP d'entrée montre 6800 G.B. avec 66 % de polynucléaires, 32 % de myélocytes, 2 % de lymphocytes, puis le 18/10 : 18100 G.B. avec 92 % de polynucléaires.
- Sur le plan bactériologique :
Il existe dès l'entrée un *Staphylocoque doré* dans les sécrétions bronchiques, retrouvé le 18/6.
- Sérologie virale :

	20/10/1977
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	256
- Sur le plan thérapeutique, le malade subit un traitement antibiotique avec Pénicilline G 20 Millions d'Unités/jour du 15 au 18/10, puis Flabelline et Gentamycine du 18 au 21/10, puis Négram et Keflin du 22 au 26/10

La température reste à 40° C en plateau, les images radiologiques ne se modifient pas et le malade décède le 27/10.

..

Mme SEMA. (obs. n° 26)

Dossier n° 30108

- Malade de 36 ans porteuse d'une insuffisance respiratoire chronique majeure sur D.D.B., ayant déjà fait plusieurs décompensations aiguës et trachéotomisée depuis 1972 sous traitement antibiotique quasi-continu. La malade est à nouveau hospitalisée le 14/11/1977 pour décompensation aiguë.

A l'entrée, il existe des signes de retentissement cardiaque droit majeur avec E.C.G. de CPC. La malade se plaint d'un point du côté gauche. La température est à environ 38,5° C.

- La radiographie pulmonaire d'entrée montre une pneumonie lobaire aiguë du lobe supérieur gauche.
- Sur le plan biologique :
la NFP d'entrée montre 11000 G.B. avec 62 % de polynucléaires, 24 % de lymphocytes, 11 % de monocytes, 3 % de myélocytes.
Le bilan hépatique montre une cirrhose cardiaque déjà connue (prothrombine à 40 %).
- Sérologies virales : 16/11
Mycoplasma pneumoniae 256
Pas d'isolements.
- Sur le plan bactériologique, les sécrétions bronchiques d'entrée montrent une flore banale mais trois hémocultures mettent en évidence un Pneumocoque le 14/11.
- La malade subit un traitement antibiotique à la Pénicilline G (4 Millions/jour) du 14/11 au 28/11.

L'apyrexie est progressivement obtenue, de même que l'amélioration radiologique de la pneumopathie permettant la sortie de la malade le 29/11 avec récupération de l'état antérieur à la décompensation.

..

Mr LHEN. (obs. n° 27)

Dossier n° 37714

- Malade de 63 ans, sans antécédents respiratoires, polytraumatisé majeur à la suite d'un accident de la circulation le 13/2/1977. Traumatisme crânien (dissociation crânio-faciale) et thoracique grave.

Il est ventilé dès le 17/2/1977 pour insuffisance respiratoire aiguë mise sur le compte d'une embolie graisseuse. Le malade présente par ailleurs une insuffisance rénale aiguë. Il est muté dans le service le 23/2/1977.

A l'entrée, la température est à 40° C, il existe un retentissement cardiaque droit majeur de l'insuffisance respiratoire aiguë avec E.C.G. de CPA.

- Sur la radiographie pulmonaire, il existe des opacités nodulaires plus ou moins confluentes, bilatérales (qui existaient déjà à un moindre degré dès le 16/2).
- Sur le plan biologique :
la NFP d'entrée montre 18700 G.B. avec 90 % de polynucléaires, 7 % de lymphocytes, 3 % de monocytes.
Le bilan hépatique est témoin d'une cytolyse modérée.

- Sur le plan bactériologique :
il est mis en évidence un *Pseudomonas aeruginosa* et un *Proteus mirabilis* dans les sécrétions bronchiques prélevées à l'entrée.
- Sérologie virale : 24/2
Mycoplasma pneumoniae 128
Isolement négatif.
- Le malade subit un traitement antibiotique associant Pénicilline G 10 Millions d'Unités/jour et Solnicol 1 g/jour.

La température persiste, les images pulmonaires s'aggravent, et le malade décède le 26/2/1977.

..

Mr WIND. (obs. n° 28)

Dossier n° 37741

- Malade de 70 ans aux antécédents d'insuffisance respiratoire chronique obstructive sévère, adressée dans le service le 27/4/1977 pour insuffisance respiratoire aiguë avec hypoxie à 39 T, hypercapnie à 89 T, nécessitant la ventilation assistée.

On ne retrouve pas à l'interrogatoire de syndrome grippal.

A l'entrée, il existe un état subfébrile aux environs de 38° C qui persistera jusqu'au 17/5.

L'examen clinique et l'E.C.G. ne montrent pas de retentissement cardiaque droit.

- La radiographie pulmonaire montre une condensation du lobe inférieur droit d'allure pneumonique.
- Sur le plan biologique :
la NFP d'entrée montre 10900 G.B. avec 86 % de polynucléaires, 6 % de lymphocytes, 8 % de monocytes.
Celle du 21/5 : 31400 G.B. avec 95 % de polynucléaires.
- Le bilan biologique hépatique montre une cholostase importante.
- Sur le plan bactériologique :
à l'entrée et le 3/5, les sécrétions bronchiques sont stériles, puis apparition d'un *Pseudomonas aeruginosa* et d'un *Proteus mirabilis*.
- Les sérologies virales :

	29/4	13/5	23/5	31/5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	< 8	64	64	16
Grippe A	32	32	64	32
- Pas d'isolement.
- Le malade reçoit un traitement antibiotique composé successivement de :
Pénicilline 10 Millions d'Unités, du 3/5 au 6/5,
Vibramycine 200 mg du 20/5 au 24/5,
Pyopen 30 g et Amiklin 1,5 g du 25/5 au 2/6.
- Au cours du traitement par les tétracyclines (prescrit dès la réception des sérologies virales), le malade est apyrétique. La radio pulmonaire est inchangée.

Décès le 4/6/1977 au cours d'un choc septique.

..

Mr BOUL. (obs. n° 29)

Dossier n° 24350

- Malade de 67 ans aux antécédents importants :
 - . en 1966 : syndrome de Guillain-Barré,
 - . HTA sévère avec retentissement cardiaque et rénal (insuffisance rénale chronique),
 - . insuffisance respiratoire chronique obstructive sévère.

Le malade entre dans le service le 29/1/1977 pour insuffisance respiratoire aiguë nécessitant l'intubation et la ventilation assistée. Cette insuffisance respiratoire aiguë avait été précédée, deux mois auparavant, d'une recrudescence de la dyspnée. Il existe un retentissement cardiaque droit majeur avec E.C.G. de CPA. Il n'y a pas de fièvre à l'entrée. Il existe un certain degré d'obnubilation.

- La radiographie pulmonaire d'entrée montre une condensation pneumonique de la base gauche.
- Sur le plan biologique :
 - la NFP d'entrée montre 11600 G.B. avec 89 % de polynucléaires, puis le 4/2 puis le 4/2 : 5700 G.B. avec 71 % de polynucléaires.
 - le bilan hépatique est perturbé, évoquant le "foie cardiaque".
- Sur le plan bactériologique :
 - il est tout d'abord isolé un Staphylocoque doré dans les sécrétions bronchiques d'entrée, puis un Klebsiella pneumoniae le 7/2, puis apparition d'un Pseudomonas aeruginosa.
- Sérologie virale :

	31/1/1977	14/2/1977	23/2/1977
Mycoplasma pneumoniae	< 8	64	32
Chlamydia psittaci	< 8	32	16

Les recherches de virus sont toutes négatives.

- Dans le service, le malade subit un traitement antibiotique avec Pénicilline G 20 Millions d'Unités/jour du 29/1 au 6/2, puis Fosfomycine 8 g/jour du 7/2 au 13/2.
- En dehors d'un tableau de décharge septique le lendemain d'un cathétérisme, le malade reste pratiquement apyrétique.
- La radiographie pulmonaire se nettoie lentement. Le malade est extubé le 22/2.

Il sort du service le 28/2 avec récupération de l'état antérieur à la décompensation. Il subit en avril 1977 un E.F.R. qui montre une C.V. à 90 %, un V.E.M.S. à 42 %, ce qui est comparable aux données antérieures.

∴

Mme POUIL. (obs. n° 30)

Dossier n° 38841

- Jeune femme de 28 ans sans antécédents pathologiques, vivant en milieu urbain qui, à la suite d'un accouchement normal, fait un syndrome de Mendelsohn certain, constaté par l'anesthésiste. La malade est ensuite cyanosée, polypnéique, et elle nous est adressée le 17/12/1977 avec une détresse respiratoire majeure (PO₂ 28 T, P CO₂ 24 T), nécessitant l'intubation et la ventilation assistée.
- La radiographie pulmonaire met en évidence un aspect de "poumon blanc" bilatéral. L'E.C.G. est normal. La température est à 38,5°C.

- Sur le plan biologique :
la NFP d'entrée montre 14000 G.B. avec 78 % de polynucléaires, 11 % de monocytes, 11 % de lymphocytes.
Le bilan hépatique est normal, de même que le bilan de coagulation.
 - Sur le plan bactériologique :
les sécrétions bronchiques d'entrée sont stériles, puis mise en évidence d'un *Pseudomonas aeruginosa* trouvé à plusieurs reprises entre le 23/12 et le 29/12.
 - Sérologies virales :

	19/12	2/1/78
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	< 8	32
<i>Chlamydia psittaci</i>	16	128
- Pas d'isolement de virus.
- La malade subit un traitement antibiotique associant Pénicilline G (24 Millions d'Unités/jour), Gentamycine (160 mg/jour) du 17/12 au 27/12. L'évolution est rapidement favorable après un pneumothorax qui est drainé, la température se normalise, la radiographie pulmonaire se nettoie progressivement.

Lors du départ du service, le 5/1/1978, la guérison est obtenue et l'E.F.R. de contrôle est normale.

..

Mme DESV. (obs. n° 31)

Dossier n° 36244

- Malade de 27 ans, sans antécédents pathologiques, au 4ème mois d'une grossesse jusque-là normale, hospitalisée le 20/12/1975 pour température à 40° C rebelle au traitement. Le 21/12/1975, expulsion d'un fœtus apparemment normal. Le 22/12 apparition d'un état comateux avec manifestations convulsives électriques et d'un état de choc avec insuffisance rénale.
 - La radiographie pulmonaire d'entrée montre des opacités nodulaires hétérogènes bilatérales.
 - Sur le plan biologique :
 - . il existe initialement un syndrome de C.I.V.D. avec plaquettes à 29000, prothrombine à 34 %, fibrinogène à 1,7 g, PDF à 380 µg/ml,
 - . la NFP montre 3000 G.B. avec 82 % de polynucléaires,
 - . il existe également des stigmates d'insuffisance rénale aiguë qui nécessitera plusieurs séances d'E.E.R.
 - . enfin une atteinte hépatique de type mixte rétentionnelle et lytique.
 - Sur le plan bactériologique, les résultats sont tous négatifs. Seule une hémoculture montre la présence d'une moraxella qui n'est plus retrouvée.
 - Sérologies virales :

	23/12	29/12	5/1	7/10
<i>Chlamydia psittaci</i>	64	1024	256	16
- Pas d'isolement viral.
- L'examen histologique du placenta après coloration de May-Grunewald-Giemsa, révèle "la présence de corpuscules rouge violacé isolés ou en amas dont la morphologie évoque les corps élémentaires chlamydiens" (Mme VITREY).
 - La malade reçoit un traitement antibiotique associant Pénicilline G (10 Millions d'Unités/jour) et Doxycycline I.V. (200 mg/24 h).

L'évolution clinique et biologique est rapidement favorable et la patiente quitte le service le 5/1/1976 avec récupération de l'état antérieur. Elle est revue un an plus tard en parfaite santé.

Mr VIAL. (obs. n° 32)

Dossier n° 40275

- Malade de 65 ans, sans antécédents respiratoires, hypertendu, exerçant une profession d'agriculteur et boucher, adressé dans le service le 27/1/1979 pour insuffisance respiratoire aiguë hypoxique (Pa O₂ 40 T) et hypocapnique (Pa CO₂ 34 T) nécessitant l'intubation et la ventilation assistée.

A l'interrogatoire, on retrouve un syndrome grippal typique évoluant depuis une quinzaine de jours avec température, frissons, céphalées, myalgies.

A l'entrée, il n'y a plus de température, il existe un certain degré d'obnubilation corroboré par l'E.E.G. qui montre une activité irrégulière avec surcharge lente intermittente. L'E.C.G. est normal.

- La radiographie pulmonaire d'entrée montre des condensations nodulaires bilatérales et confluentes prédominant dans le champ pulmonaire gauche. Il existe une réaction pleurale gauche.

- Sur le plan biologique :

la NFP d'entrée montre 11100 G.B. avec 86 % de polynucléaires. Il existe une anémie normochrome.

le bilan biologique hépatique est normal.

- Sur le plan bactériologique :

à l'entrée, les sécrétions bronchiques sont stériles, de même que le liquide pleural. Il est mis en évidence dans les sécrétions bronchiques prélevées le 29/1 un *Pseudomonas aeruginosa* et des *Candida albicans*.

- Sérologie virale :	30/1	12/2	23/2	17/5
Chlamydia psittaci	8	32	64	32

- Isolement de virus négatif.

- Le malade subit un traitement antibiotique associant :

Cefoxitine 12 g/jour et

Gentamycine 240 mg/jour du 27/1 au 5/2,

ainsi que Fungizone du 6/2 au 12/2,

puis Oracilline 4 Millions d'Unités/jour du 8/2 au 17/2.

- Le malade est ventilé pendant 4 semaines avec accident de pneumothorax bilatéral au décours de cette ventilation. Cependant l'apyrexie est progressivement obtenue, de même que l'amélioration des images radiologiques pulmonaires. Le malade est extubé le 25/2 et sort du service avec la quasi-restitution de l'état fonctionnel respiratoire précédant cette insuffisance respiratoire aiguë.

Il est revu deux mois plus tard avec une radiographie pulmonaire quasi-normale (séquelle au niveau de la base gauche de type fibrose). L'E.F.R. montre cependant un trouble de la diffusion avec chute de DLCO/VA de près de 50 %.

Nom	Sexe	Age	Date	Antécédents respirat.	Bactério des S.B. d'entrée	NFP d'entrée	Signes radiol.	Sérologie virale	Isolément	Evolu- tion	Séquelles	Traitement
TRIB. n° 1	M.	46	Fév. 78	IRC mixte sévère	Klebsiella pneumoniae	5400 GB 71 % PN	Opacités hilifuges	grippe A 8-64	grippe A Texas/1/77	Guérison	0	Bactrim
CARU. n° 2	M.	43	Jan. 78	IRC restric- tive sévère	Pseudomonas aeruginosa	7000 GB 45 % PN	Foyers de condensation de la base G	grippe A 16-64	grippe A Texas/1/77	Guérison	Séquelles radio. de la base G	Péni G Tobramycine
RICH. n° 3	F.	57	Fév. 78	IRC obstruc- tive sévère	Staphylo- coque doré	10300 GB 87 % PN	Opacités hilifuges	grippe A 256	grippe A Texas/1/77	Guérison	VA définit. à domicile	Cefoxitine
ESCH. n° 4	M.	53	Fév. 78	0	Staphylo- coque doré	19900 GB 78 % PN	Poumon blanc bilatéral + épanchement pleural G	grippe A 64	grippe A Texas/8/77	Décès	Péni G	
SENG. n° 5	M.	67	Mar. 77	IRC obstruc- tive sévère	Pneumocoque	9800 GB 78 % PN	Accentuation de la trame hilaire	grippe A < 8-128	grippe A Victoria/ 3/75	Guérison	0	Péni G puis Erythromycine
NEEL. n° 6	F.	64	Avr. 77	minimes	0	11000 GB 80 % PN	Non modifiée	grippe A 32-64	grippe A Victoria/ 3/75	Guérison	Hypoxie modérée persistante	Ampicilline
BESS. n° 7	M.	43	Mar. 77	0	0	7900 GB 84 % PN	Foyers de condensation L.S.D.	grippe A 16-512	grippe A Victoria/ 3/75	Guérison	0	Péni G.
DRIO. n° 8	M.	75	Mar. 77	IRC obstruc- tive modérée	Escherichia coli	9600 GB 82 % PN	Opacités nodulaires des 2 bases	grippe A 16-64	0	Guérison	0	Péni G. Tobramycine
CLEM. n° 9	F.	55	Avr. 77	IRC restric- tive majeure	Streptocoque faecalis	8100 GB 87 % PN	Non modifiée	grippe A < 8-64	0	Guérison	0	Péni G puis Vibraveineuse
ROZE. n° 10	M.	61	Fév. 78	IRC obstruc- tive sévère	Pneumocoque	13400 GB 93 % PN	Non modifiée	grippe A 256-512	0	Guérison	0	Mynocine puis Péni G

Nom	Sexe	Age	Date	Antécédents respirat.	Bactério des S.B. d'entrée	NFP d'entrée	Signes radiol.	Sérologie virale	Isolement	Evolu- tion	Séquelles	Traitement
GIRO. n° 11	M.	77	Fév. 77	IRC obstructive modérée	0	18000 GB 87 % PN	Pneumopathie massive du poumon droit	grippe A 128-128	0	Guérison	Hypoxie modérée persistante	Péni G
SAUS. n° 12	F.	75	Mai 79	IRC mixte modérée	Staphylocoque doré	4300 GB 62 % PN	Accentuation trame hilare	grippe B 64-256	0	Guérison	0	Bactrim puis Péni G
CHAU. n° 13	M.	15	Oct. 78	IRC obstructive sévère	0	12600 GB 68 % PN	Non modifiée	Para-influenzae 3 32-256	Para-influenzae 3	Guérison	0	Péni G
COUT. n° 14	F.	63	Fév. 77	IRC obstructive sévère	Candida albicans	5100 GB 66 % PN	Non modifiée	R.S. 32-64	R.S.	Guérison	VA définit. à domicile	Péni G puis Amikacine + Fungizone
SALL. n° 15	M.	73	Jan. 78	0	0	11700 GB 92 % PN	Pneumopathie D. massive	R.S. 16-128	0	Guérison	0	Péni G puis Carbénicilline + Amikacine
BERN. n° 16	F.	69	Mars 78	IRC obstructive modérée	0	9700 GB 86 % PN	Opacités hilifuges	R.S. < 8-64 grippe A64-32 herpès < 8-32	R.S.	Guérison	0	Amoxycilline
DEYG. n° 17	M.	58	Sept. 77	IRC obstructive modérée	Klebsiella pneumoniae	13400 GB 90 % PN	Foyers de condensation base D + LSG	grippe A64-32 ADV < 8-64	ADV 2	Décès		PéniG+Négram IV puis Genta+Keflin
VALL. n° 18	M.	52	Fév. 75	0	Pneumocoque	23900 GB 90 % PN	Poumon blanc bilatéral	Polio 2 : 64-128	Polio 2 ADV 3	Décès		Genta puis Carbénicilline
BONM. n° 19	M.	57	Jan. 77	0	Klebsiella pneumoniae	9300 GB 85 % PN	Pneumopathie G massive	Herpès 1 : < 8-64	Herpès 1	Guérison	0	Péni G puis Négram IV puis Carbénicilline
MART n° 20	M.	65	Déc. 76	IRC obstructive modérée	Pseudomonas aeruginosa	12300 GB 98 % PN	Opacités nodul. bilat.	Echo 30<8-64 Herpès <8-64	Herpès 1	Guérison	VA définit. à domicile	Péni G + Tobramycine
MAZE. n° 21	M.	30	Mai 79	0	0	5600 GB 70 % PN	Opacités nodul. bilat.	Varicelle : 16	Varicelle	Guérison	Léger trouble de diffusion	Péni G puis Erythromycine
CHAR. n° 22	M.	65	Oct. 77	IRC obstructive modérée	0	9800 GB	Non modifiée	M.P.	0	Décès		Amikacine

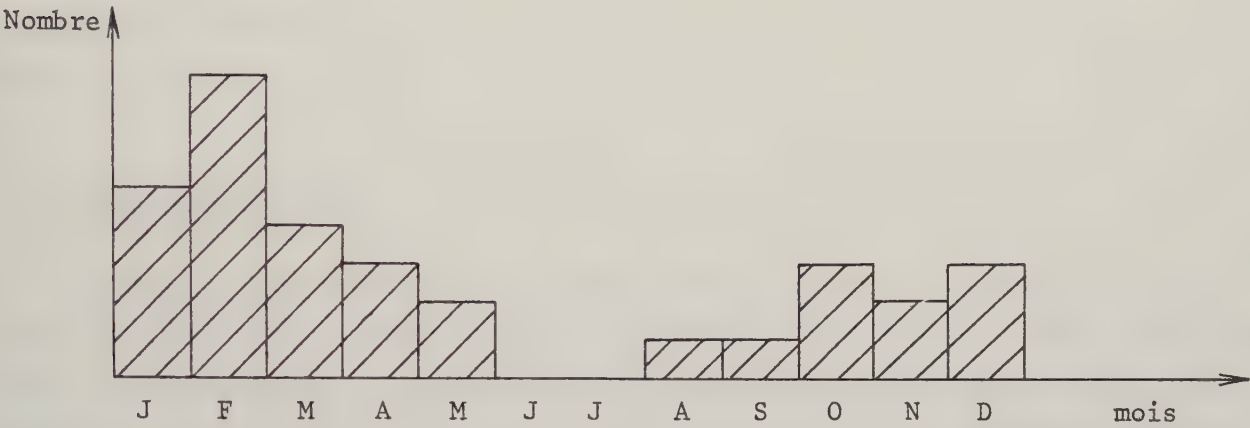
ARNA. n° 23	M.	53	Nov. 77	IRC obstruc- tive modérée	0	11300 GB 73 % PN	Non modifiée	M.P. < 8-64	0	Guérison	0	0
DARM. n° 24	M.	70	Août 77	IRC obstruc- tive sévère	Proteus mirabilis	11100 GB 84 % PN	Non modifiée	M.P. < 8-64	0	Guérison	0	0
DEPA. n° 25	M.	57	Oct. 77	0	Staphylo- coque doré	6800 GB 66 % PN	Poumon blanc bilatéral	M.P. 256	0	Décès		Péni G puis Flabelline + Gentamycine
SEMA. n° 26	F.	36	Nov. 77	IRC obstruc- tive sévère	Pneumocoque	11000 GB 62 % PN	Foyer de condensation du LSG	M.P. 256	0	Guérison	0	Péni G
LHEN n° 27	M.	63	Fév. 77	0	Pseudomonas aeruginosa Proteus mirabilis	18700 GB 90 % PN	Opacités nodulaires confluentes bilatérales	M.P. 128	0	Décès		Péni G et Chloramphénicol
WIND. n° 28	M.	70	Avr. 77	IRC obstruc- tive sévère	0	10900 GB 86 % PN	Foyer de condensation du LID	M.P. < 8-64 Grippe A : 32-64	0	Décès		Péni G puis Vibramycine puis Carbénicilline
BOUL. n° 29	M.	67	Jan. 77	IRC obstruc- tive sévère	Staphylo- coque doré	11600 GB 89 % PN	Foyer de condensation de la base G	M.P. < 8-64 C.P. < 8-32	0	Guérison	0	Péni G
POUI. n° 30	F.	28	Déc. 77	0	0	14000 GB 78 % PN	Poumon blanc bilatéral	M.P. < 8-64 C.P. 16-128	0	Guérison	0	Péni G + Gentamycine
DESV. n° 31	F.	27	Déc. 75	0	0	3000 GB 81 % PN	Opacités nodul. bilat.	C.P. 64-1024	0	Guérison	0	Péni G puis Vibraveineuse
VIAL n° 32	M.	63	Jan. 79	0	0	11100 GB 86 % PN	Opacités nodul. bilat. épanchement pleural G	C.P. 8-64	0	Guérison	Séquelles radiol. : fibrose base G trouble de diffusion DLCO/VA + 50 %	Céfoxitine + Gentamycine

- D I S C U S S I O N -

1°) La prédominance hivernale des infections virales

C'est une notion classique que tous les auteurs admettent (5, 20, 54, 118, 134).

Nous la retrouvons dans ce travail.



2°) Les germes responsables

Là aussi nous sommes en accord avec la plupart des auteurs (134, 11) puisque nous retrouvons une nette prédominance de Grippe A et de Mycoplasma pneumoniae.

	Grippe A	Grippe B	Para influenzae	V.R.S.	A.D.V.	M.P.	C.P.	C.B.	Divers	Total
Série personnelle	11 31 %	1	1	3 8 %	2	9 25%	4 11%	0	5	36
PUEL et Coll. (133)	277 38,3 %	10	87	47 6,5 %	11	197 27,2%	69 9,5%	27	0	725

M.P. = Mycoplasma pneumoniae
C.P. = Chlamydia psittaci
C.B. = Coxsella burnetti

Nous avons au total 36 germes car chez 4 de nos malades 2 germes ont été incriminés. Nous reviendrons sur ce problème.

Un point intéressant est que la gravité de l'infection semble en relation avec le germe mis en cause. Nous ne pouvons naturellement pas en tirer d'arguments statistiques formels en raison du trop petit nombre d'observations colligées.

Néanmoins il y a eu au total 7 décès, or le *Mycoplasma pneumoniae* est responsable de 4 d'entre eux (soit 57 %), alors qu'il n'est en cause que dans 25 % des cas. De même l'adénovirus qui n'est en cause que 2 fois a entraîné dans les 2 cas le décès. En revanche le virus de la grippe qui est en cause 12 fois n'a entraîné qu'un seul décès.

3°) La numération-formule

Nous ne pouvons en retirer aucun argument valable ni quant au virus en cause, ni quant à l'existence d'une surinfection bactérienne. En effet, une leucocytose avec polynucléose importante peut être observée alors qu'il n'y a aucune surinfection (obs. n° 11, 13, 15, 28, 32) et, vice-versa, une leucopénie discrète peut être observée malgré une surinfection (obs. n° 12).

Nous observons :

3000 à 6000 G.B.	dans 5 cas
6000 à 8000 G.B.	dans 3 cas,
8000 à 12000 G.B.	dans 15 cas,
> 12000 G.B.	dans 2 cas.

4°) Les signes radiologiques

Nous n'y accorderons pas, dans cette étude, une trop grande importance en raison de la difficulté de l'interprétation des clichés. Ceci pour deux raisons :

- les radiographies pulmonaires ont, dans tous les cas, été pratiquées au lit et sont donc souvent de qualité médiocre ;
- par ailleurs, on connaît la difficulté d'interprétation des clichés pulmonaires chez les insuffisants respiratoires chroniques.

Le classement des anomalies observées a été fait suivant sept catégories :

- radiographie pulmonaire non modifiée	: 8 fois
- simple accentuation de la trame hilare	: 2 fois
- opacités hilifuges	: 3 fois

- opacités macro-nodulaires bilatérales	
plus ou moins confluentes	: 6 fois
- foyer de condensation systématisé	: 6 fois
- poumon "blanc" unilatéral	: 3 fois
- poumon "blanc" bilatéral	: 4 fois
- épanchement pleural	: 2 fois

Les aspects radiologiques décrits dans ce travail sont ceux qui sont habituellement décrits dans les pneumopathies virales. Toutefois nous observons une plus grande fréquence de "poumons blancs" et d'opacités confluentes en raison du caractère du service. Sur 4 malades présentant un poumon "blanc" bilatéral dès l'entrée, 3 sont décédés, ce qui confirme, s'il en est besoin, la gravité pronostique de cet aspect.

5°) Les surinfections bactériennes

- 19 malades sur 32 (58 %) présentaient des germes dans les sécrétions bronchiques prélevées dès l'entrée. Il est toujours difficile dans ces cas d'affirmer le rôle pathogène réel de ces germes. Toutefois celui-ci est probable dans la majorité des cas en raison de la nature du germe (Staphylocoque doré, Pneumocoque) et de la présence de polynucléaires altérés dans les sécrétions bronchiques. La numération des germes pourrait être ici d'un apport diagnostique important mais celle-ci est de réalisation délicate en pratique.

- Les 20 insuffisants respiratoires chroniques présentent 14 fois des surinfections bactériennes (70 %), tandis que les 12 sujets sans antécédents n'en présentent que 5 fois (40 %).

- Les germes responsables sont :

Staphylocoque doré	: 5 fois (obs. n° 3, 4, 12, 25, 29)
Pneumocoque	: 4 fois (obs. n° 5, 10, 18, 26)
Klebsiella pneumoniae	: 3 fois (obs. n° 1, 17, 19)
Pseudomonas aeruginosa	: 3 fois (obs. n° 2, 20, 27)
Proteus mirabilis	: 2 fois (obs. n° 24, 27)
Escherichia coli	: 1 fois (obs. n° 8)
Streptocoque faecalis	: 1 fois (obs. n° 9)
Candida albicans	: 1 fois (obs. n° 14)

Soit au total 20 germes car 1 des malades (obs. n° 27) présentait 2 germes. Nous retrouvons la prédominance du Staphylocoque doré comme Lourié et Rogers, mais

celle-ci est beaucoup moins marquée (ces auteurs avaient 62 % de surinfections à Staphylocoque doré). Le Pneumocoque arrive en seconde position, ce qui est également retrouvé dans la littérature. Par contre, nous n'avons aucun isolement d'*Hemophilus influenzae*, alors que ce germe apparaît comme une des causes les plus fréquentes de surinfection dans d'autres statistiques (103), ceci étant probablement dû à un défaut d'isolement de ce germe (milieux de culture inadéquat).

A noter que l'évolution des malades n'est pas influencée de façon significative selon qu'il y a ou non surinfection.

6°) Le rôle des virus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, dans les décompensations respiratoires aiguës des insuffisants respiratoires chroniques (I.R.C.)

Sur les 32 observations étudiées dans ce travail il y a :

- 20 insuffisants respiratoires chroniques, généralement sévères, le plus souvent "obstructifs" (16), parfois "mixtes" (2), ou restrictifs (2). 10 d'entre eux avaient déjà fait au moins une décompensation aiguë.

- 12 patients sans antécédents respiratoires connus.

Sur les 7 décès observés (22 %), nous constatons qu'il n'y en a que 3 chez les insuffisants respiratoires chroniques (15 %) et 4 chez les malades, sans antécédents (33 %). Paradoxalement, l'évolution de ces derniers semble beaucoup plus sévère. En fait cette constatation est à mettre en relation d'une part avec la nature du service (dans les services de pneumologie, il est évident que cette constatation est inverse) et d'autre part avec la virulence de l'agent étiologique (n'importe quel agent peut entraîner une poussée aiguë chez un chronique, mais il faut un agent extrêmement virulent, ou des conditions étiologiques particulières pour entraîner une insuffisance respiratoire aiguë chez un malade sans antécédent).

De nombreux travaux ont mis en évidence le rôle important des virus, Mycoplasmas et Chlamydias dans les poussées d'insuffisance respiratoire aiguë chez les insuffisants respiratoires chroniques (27, 50, 70, 114). La plupart des auteurs montrent que l'étiologie virale est prouvée dans 50 % environ des poussées (27, 50, 93, 106); les autres causes étant représentées par les surinfections bactériennes, les traumatismes, les incidents intercurrents.

Cette fréquence des infections virales prouvée est d'autant plus grande que la recherche du virus a été faite précocement au cours de la poussée aiguë. Toutefois, certaines de nos observations (n° 1, 3, 7) démontrent que l'on peut retrouver tardivement le virus dans les sécrétions bronchiques des I.R.C. alors que le virus

disparaît beaucoup plus rapidement dans les autres cas, ceci étant probablement à mettre en rapport avec la prolifération virale liée aux conditions locales favorables (altérations épithéliales, altération de l'activité ciliaire, hypersécrétion...).

La fréquence des infections virales inapparentes pourrait être un argument pouvant faire contester le rôle des virus dans la genèse des insuffisances respiratoires aiguës chez les I.R.C. L'étude de Miguères (114) est à ce propos très intéressante puisque cet auteur a étudié d'une part les séro-conversions observées chez les bronchitiques chroniques hospitalisés en dehors de toute poussée (simple-ment à l'occasion d'un bilan respiratoire systématique) et d'autre part les séro-conversions observées au cours des poussées d'exacerbations. Il a observé 6,3 % de séro-conversions dans le 1er cas contre 43,8 % dans le second. Les 6,3 % représentent probablement des viroses inapparentes.

Signalons, à ce propos, que la mise en évidence d'une étiologie virale lors d'une poussée d'exacerbation aiguë chez un chronique, est un élément de pronostic favorable car cela laisse présager d'une restitution de l'autonomie respiratoire après la guérison de l'infection (contrairement aux chroniques qui décompensent sans cause évidente, de manière progressive). En fait nous verrons au chapitre des séquelles qu'il faut mettre des réserves à cette affirmation.

Toutes les causes d'insuffisance respiratoire chronique sont retrouvées, et si les "obstructifs" apparaissent beaucoup plus souvent en cause c'est probablement simplement du fait de leur fréquence beaucoup plus grande. Il est certain que ces sujets sont exposés à faire une décompensation respiratoire aiguë même pour une atteinte limitée qui, chez un sujet normal, aurait été parfaitement bénigne. On comprend que la sévérité de la décompensation soit fonction du déficit respiratoire préexistant et de l'étendue de la pneumopathie.

Par ailleurs, chez les "obstructifs", le rôle du bronchospasme par action toxique directe du virus, semble démontré notamment pour le virus R.S. (53). Certains auteurs, comme Parker (128) invoquent aussi un effet bêta-bloquant de l'agression virale sur les récepteurs bronchiques. Il est probable que la nécrose épithéliale consécutive aux agressions virales expose les terminaisons nerveuses sensorielles et celles-ci sont alors aisément irritées par les stimuli divers.

Les virus responsables sont, comme dans nos observations, très divers, mais tous les auteurs reconnaissent, là aussi, la prépondérance des Influenzae Virus A et des Mycoplasma pneumoniae (en dehors de toute épidémie bien entendu). Une mention particulière doit cependant être faite pour le virus R.S. qui semble montrer

une prédilection pour les chroniques (peut-être à cause du mécanisme d'action évoqué par Empey). Cette prédilection a d'ailleurs été soulignée par Sommerville (150).

Nous reproduisons dans un tableau récapitulatif les différents résultats (en pourcentage) :

	Grippe A	Grippe B	Para influenzae			V.R.S.	A.D.V.	M.P.	C.P.	Divers
			1	2	3					
LAMY (93)	45	0	35			10	0	6	0	4
MIGUERES (114)	45	0	1			22	0	26	3	3
GUMP (70)	34	2	3	2	14	13	7	10	0	15
CARILLI (27)	16	0			8	32	8	16	0	20
Série personnelle	40	5			5	10	5	30	0	5

7°) Les observations difficiles

a) Le problème du recueil des deux prélèvements à 15 jours d'intervalle

- Il n'est pas toujours aisé pour le virologue d'obtenir deux prélèvements, et ceci pour des raisons diverses :
 - . départ du malade avant le 15ème jour,
 - . oubli de la 2ème demande de la part du praticien,
 - . suspicion de l'origine virale d'une pneumopathie à un stade tardif (absence du 1er prélèvement),
 - . enfin, et c'est le cas surtout dans les services de réanimation, décès précoce (il est certain, à ce propos, qu'un grand nombre de gripes malignes n'ont pu être étudiées dans ce travail en raison d'un décès dans les 24 premières heures).

- A défaut d'obtention des deux prélèvements, il faudra :
 - . soit isoler le virus responsable, mais ceci au niveau même des lésions (ce qui est insuffisant pour le virus herpès et le C.M.V.),
 - . soit obtenir un titre significatif qui est admis pour la fixation du complément à partir de 64 (sauf pour le virus herpès et les entérovirus).
- Dans 4 observations (n° 21, 25, 26, 27), nous n'avons eu qu'un seul prélèvement :
 - . oubli du second dans les observations n° 21 et 26,
 - . décès précoce dans les observations n° 25 et 27.
- Dans l'observation n° 21, le contexte et l'isolement du virus permettent la certitude diagnostique tandis que dans les observations n° 25, 26 et 27 nous avons admis l'infection récente en raison d'un titré élevé d'anticorps > 128

b) Le problème des réactions sérologiques multiples

De nombreux auteurs ont insisté sur la fréquence des réponses sérologiques multiples. Bonissol (19) par exemple, met en évidence, dans 40 % des infections à *Mycoplasma pneumoniae*, des réponses sérologiques multiples. A un taux de fréquence moindre, Puel (133) a retrouvé ces réponses sérologiques multiples avec les autres virus.

Rappelons à ce sujet la très intéressante étude de Rudenko et Coll. (141) qui, immunisant expérimentalement des volontaires contre Influenzae virus A ont eu la surprise de constater à la fois des séro-conversions vis-à-vis de l'agent immunisant et vis-à-vis d'autres agents (25 % des cas).

Plusieurs explications peuvent être proposées :

- Les réactions antigéniques croisées sont couramment admises pour certains virus proches comme Parainfluenzae (notamment 3) et virus ourlien, Herpès virus hominis et le virus de la varicelle, les différents Entérovirus entre eux.

- L'infection de l'organisme par un agent infectieux entraînerait des perturbations du système immunitaire ayant pour effet la réascension temporaire des anticorps dirigés contre des agents avec lesquels le malade a précédemment été en contact, et dont il garde la mémoire immunologique. Cela pourrait se concevoir lors d'une infection par *Mycoplasma pneumoniae*, le cytomégalo virus ou le virus Epstein-Barr.

- Une dépression immunologique transitoire du sujet favoriserait des infections associées. Il s'agit alors d'infections simultanées ou rapidement suc-

cessives par deux virus différents, ce qui peut fréquemment arriver lors de la période de circulation maximale des virus à tropisme respiratoire (automne, hiver, printemps) ou lorsqu'à une affection endémique (*M. pneumoniae*) se superpose une affection épidémique (grippe, R.S.), ou lors d'une contamination hospitalière.

Cette dépression immunologique transitoire pouvant être due (cf. chapitre Pourquoi une infection virale ?) :

- . soit à une altération du système de défense de l'hôte avec les causes locales et les causes générales que nous avons citées,
- . soit à la première infection virale qui, fragilisant l'organisme, entraînera la surinfection par le second.

- Dans 6 observations (n° 16, 17, 20, 28, 29, 30), nous avons observé des réactions sérologiques multiples alors que dans une observation (n° 18), nous avons isolé deux virus alors qu'il n'y a eu une séro-conversion associée que pour l'un d'entre eux. Dans cette observation, le virus responsable est l'Adénovirus 3 (isolé dans la biopsie pulmonaire) alors que la présence du Poliovirus 2 vaccinal est très probablement due à une contamination dans le service.

- L'observation n° 16 est très instructive, la malade présentant un syndrome grippal évoluant un mois avant son hospitalisation. On observe en effet une diminution du taux des anticorps pour la grippe A tandis qu'apparaît une séro-conversion pour le virus R.S. et une augmentation du taux des anticorps pour le virus Herpès. Dans cette observation, on admet donc une surinfection à virus R.S., d'une grippe et une récurrence herpétique.

- L'observation n° 17 est exactement identique, à ceci près que c'est l'Adénovirus 3 qui surinfecte la grippe. On en rapproche l'observation n° 28 où c'est, cette fois, le *Mycoplasma pneumoniae* qui vient surinfecter une grippe encore évolutive.

- Dans les observations n° 29 et 30, on peut admettre soit la réaction anamnétique, soit plutôt, la double infection favorisée par des conditions locales extrêmement favorables :

- . dans l'observation n° 29 : insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire chronique sévère.
- . dans l'observation n° 30 : syndrome de Mendelsohn avec ses conséquences locales (nécrose épithéliale, perturbation de l'activité ciliaire, etc...).

- L'observation n° 20 pose le double problème des réactions sérologiques multiples et des agents dont la responsabilité dans les pneumopathies est discutable, permettant ainsi la transition avec le paragraphe suivant.

c) Les germes dont la responsabilité dans les pneumopathies est discutable

Une tentative d'interprétation de ces faits a été exposée au chapitre des aspects cliniques.

- Dans l'observation n° 18, l'Adénovirus 3 est responsable tandis que la présence du Poliovirus 2 semble due à une contamination hospitalière.

- Dans les observations n° 19 et 20, le virus Herpès 1 a été isolé dans les sécrétions bronchiques et l'infection s'est accompagnée d'une séro-conversion pour ce virus. Il semble donc, selon Lindgren (102) que le diagnostic de pneumopathie herpétique puisse être retenu. Quant au virus Echo 30 pour lequel une séro-conversion a été observée dans l'observation n° 20, son rôle dans la genèse de la pneumopathie reste discutable et nous ne pouvons donner d'arguments décisifs permettant de trancher dans un sens ou un autre.

d) Le problème des infections virales chez les malades présentant une insuffisance respiratoire aiguë apparemment d'autre origine

Dans 4 de nos observations, une séro-conversion a été mise en évidence alors que la responsabilité de l'insuffisance respiratoire aiguë semblait pouvoir être imputée à une autre cause :

- Dans l'observation n° 24, il s'agit d'un insuffisant respiratoire chronique sévère ayant subi un traumatisme quelques jours auparavant, ayant entraîné la fracture de deux côtes. On connaît la gravité de ce type de fracture chez de tels malades.

- Dans les observations n° 25 et 27, il s'agit de malades sans antécédents respiratoires ayant subi une intervention chirurgicale peu auparavant. Les pneumopathies observées chez ces malades avaient été mises sur le compte d'une infection bactérienne.

- Dans l'observation n° 30, il s'agit d'un syndrome de Mendelsohn post-partum chez une jeune femme sans antécédents respiratoires.

L'explication de ces faits est proposée au chapitre "Pourquoi une infection virale ?" (perturbations de cause locale et de cause générale : troubles de déglu-



tition, de ventilation, la simple intubation, l'anesthésie générale, certains médicaments...).

Là aussi, il est probable que la contamination hospitalière joue un grand rôle.

8°) Les séquelles

- Si, chez l'enfant, et notamment chez le nourrisson, les séquelles respiratoires des viroses pulmonaires sont assez bien connues (bronchectasie, bronchio-lite oblitérante, pneumopathie interstitielle post-infectieuse, emphysème à grosses bulles, évolution vers la bronchite chronique), il n'en est pas de même chez l'adulte.

- La plupart de nos malades ont été revus à l'issue de leur hospitalisation :
 - . les insuffisants respiratoires chroniques à l'occasion de bilans systématiques,
 - . les malades sans antécédents, soit à la sortie de l'hôpital, soit secondairement lorsqu'il existait des séquelles initiales.

Il est difficile de tirer des conclusions. Toutefois :

- d'une manière générale, les insuffisants respiratoires chroniques récupèrent l'état respiratoire qui précédait la décompensation. On peut même aller jusqu'à dire que la mise en évidence d'une étiologie virale, lors d'une poussée d'exacerbation aiguë chez un chronique, est un élément de pronostic favorable par rapport aux malades qui décompensent progressivement sans facteur de surcroît. Toutefois, dans 3 cas (obs. n° 3, 14, 20), la restitution de l'autonomie respiratoire n'a pu être obtenue, et les malades ont été ventilés à domicile.

- pour les "aigus" :

- . soit le plus souvent, la guérison est obtenue totalement dès la sortie du malade,
- . soit il persiste des séquelles :
 - uniquement radiologiques, s'effaçant rapidement en quelques semaines,
 - ou de type fibrose pulmonaire localisée ou trouble de la distribution aérienne qui s'améliorent au cours du temps sans aboutir dans tous les cas à la guérison complète (18).

9°) Le traitement

- Si, jusqu'à présent, nous avons confondu dans un même tableau les pneumopathies virales vraies et les pneumopathies à *Mycoplasma pneumoniae* et à *Chlamydia psittaci*, il sera désormais nécessaire de les individualiser au chapitre du traitement.

a) Le traitement des infections virales

1 - La prophylaxie spécifique

- *passive* : c'est une prophylaxie d'urgence qui sera destinée aux sujets non vaccinés contre une affection à laquelle ils sont exposés. Elle fait appel à des gammaglobulines (IgG) qui doivent être injectées 3 à 5 jours après le contage supposé, ce délai pouvant être augmenté si l'incubation de l'infection est longue.

- *active* : c'est la vaccination ; son étude a été réalisée au chapitre de l'étude clinique. Insistons encore cependant sur l'importance de cette prophylaxie.

2 - Chimio prophylaxie et chimiothérapie

De très nombreux médicaments sont actifs in vitro, mais l'absence de parallélisme avec l'efficacité clinique ou leur mauvaise tolérance limitent le nombre de ces médicaments en clinique.

- *Pour assurer la prophylaxie* : il faut agir sur le virus extra-cellulaire, empêcher la fixation sur les récepteurs et la pénétration dans la cellule. Il existe de nombreux produits, mais seule l'Amantadine (Chlorhydrate d'Amantanamine) ou MANTADIX^R semble vraiment utilisable, car bien tolérée et empêchant la pénétration de certains Myxovirus. Son activité essentielle est démontrée pour le virus influenzae A2. De nombreuses études (63, 86bis) ont prouvé l'efficacité de l'Amantadine donnée à titre préventif, notamment chez des patients "contacts" de sujets grippés :

- 48 personnes sous Amantadine : 0 cas sérologique
- 69 personnes sous Placébo : 10 cas sérologiques.

La toxicité est faible à la dose de 200 mg/jour (2 gélules de 100 mg). Dans l'étude de Shorodintsev (146), sur 1313 sujets, le trouble le plus souvent retrouvé est la dyspepsie (3,3 %) et l'insomnie (1,1 %).

L'intérêt de l'Amantadine semble certain chez :

a) les personnes à "haut risque" repérées en période pré-épidémique (insuffisants respiratoires chroniques, immunodéprimés, hypertension veino-capillaire...),

b) dans certaines circonstances :

- personnes en contact intime avec des sujets grippés ou avec le virus de la grippe,
- personnel hospitalier pendant les épidémies de grippe.

- Si la chimioprophylaxie n'a pu être réalisée, *il faut envisager la chimiothérapie* qui se propose surtout d'empêcher la replication du virus qui a pénétré dans une cellule sensible, et son passage d'une cellule infectée à une cellule saine.

On peut :

- agir sur la synthèse des constituants du virus (acide nucléique),
- dénaturer l'acide nucléique viral,
- atténuer l'effet pathogène du virus sur la cellule,
- empêcher la sortie du virus.

L'intimité du virus et de la cellule infectée est telle qu'il est difficile d'agir sur lui sans altérer la cellule, et d'agir sur la cellule infectée sans agir sur la cellule saine.

En pratique deux substances ont une activité démontrée (132) :

- la méthisazone (Marboran^R) qui semble agir au niveau de la transcription de l'ARN messager tardif du virus. In vitro, son spectre d'action est large, mais in vivo elle est avant tout active sur les pox virus et utilisée surtout dans le traitement des complications de la vaccine et dans la prévention de la variole.

- la 5-Iodo-2-désoxyuridine ou I.D.U.R. agit par inhibition d'enzymes impliqués dans la synthèse de l'ADN et par incorporation préférentielle dans l'ADN viral à la place de la thymidine. Elle n'agit donc que sur les virus à ADN et particulièrement sur les herpès virus. Elle a donné d'excellents résultats dans la kératite herpétique.

De nombreuses autres substances ont donné des résultats partiels intéressants ou sont en cours d'expérimentation :

- la guanidine et ses dérivés,
- l'acide phosphono-acétique,

- le Ribavirin,
- la cytosine arabinoside (Cytarabine),
- l'adénosine arabinoside (Vidarabine),
- l'acyclovir.

3 - L'interféron (cf. pourquoi une infection virale ?)

L'utilisation de l'interféron pour la prévention d'infections virales (grippe A, Echovirus) ou pour la thérapeutique (infections à Myxovirus et surtout à Herpès virus) ont fait l'objet de nombreux essais. Les meilleurs résultats ont été obtenus chez les sujets immuno-déprimés, lesquels ont été souvent efficacement protégés contre différentes infections virales souvent graves pour eux.

b) Le traitement des infections à *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella Burneti*

Il a été envisagé au chapitre de l'étude clinique.

Insistons seulement sur l'intérêt de la prescription d'antibiotiques, et notamment de tétracyclines dès que le tableau radio-clinique est évocateur d'un de ces agents car la confirmation sérologique surviendra trop tardivement.

On peut être amené à prescrire de l'Erythromycine (dont la forme injectable existe) qui, bien qu'inactive sur *Coxiella Burnetti*, l'est sur *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, et sur *Legionella pneumophila*, dont les manifestations pathologiques apparaissent aujourd'hui proches des atteintes virales.

c) Enfin, dans tous les cas, une fois la maladie déclarée, insistons sur l'importance du traitement symptomatique pour les formes graves. En effet, chez l'insuffisant respiratoire chronique, la ventilation assistée est souvent indispensable pour passer le cap de l'infection virale. Dans les syndromes de détresse respiratoire aiguë de l'adulte, le pronostic, même si l'agent étiologique est sensible aux antibiotiques, est dominé par la bonne conduite de ce traitement symptomatique avec surveillance étroite de tous les paramètres dans le but de surseoir à une éventuelle défaillance, éventuellement mise en oeuvre de la ventilation assistée selon des modalités particulières.



- CONCLUSIONS -

Une étude virologique, avec sérologie et/ou isolement de virus, a été pratiquée chez les malades adultes présentant une insuffisance respiratoire aiguë nécessitant la ventilation assistée, dans le service de réanimation médicale du Professeur A. BERTOYE. Dans 32 observations, un virus a été mis en cause.

20 de nos malades sont des insuffisants respiratoires chroniques sévères et nous avons tenté d'expliquer la fréquence des décompensations aiguës d'origine virale chez ces malades. Les 12 autres malades ne présentaient pas d'antécédents, posant le problème des formes malignes d'emblée.

En l'absence de grandes épidémies pendant la période étudiée, de très nombreux virus (parmi lesquels Influenzae virus A occupe le premier rang) ainsi que *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia psittaci* sont responsables de ces détresses respiratoires. Le rôle des uns est indiscutable, tandis que celui des autres (Entérovirus, Herpès virus) plus aléatoire. Influenzae virus A a été incriminé 11 fois, Influenzae virus B 1 fois, Myxovirus Parainfluenzae 3 1 fois, le virus Respiratoire Syncytial 3 fois, Adénovirus 2 fois, Herpès virus 2 fois, le virus de la Varicelle 1 fois, Poliovirus 2 1 fois, le virus Echo 30 1 fois, *Mycoplasma pneumoniae* 9 fois, *Chlamydia psittaci* 4 fois, soit au total 36 germes (chez 4 de nos malades, 2 germes ont été incriminés).

L'évolution a été favorable dans 25 cas grâce au traitement symptomatique. 7 malades sont décédés (4 n'avaient pas d'antécédents, 3 étaient des insuffisants respiratoires chroniques). Les agents responsables sont *Mycoplasma pneumoniae* (4), Adénovirus (2), Influenzae virus A (1), ce qui témoigne de la gravité de l'atteinte des deux premiers.

Une surinfection bactérienne a été mise en évidence dès l'entrée du malade dans 19 cas, soit chez 70 % des chroniques et 40 % des malades sans antécédents. Les principaux germes responsables sont le Staphylocoque doré (5 fois), le Pneumocoque (4 fois), le *Klebsiella pneumoniae* (3 fois), le *Pseudomonas aeruginosa* (3 fois).

Nous avons, par ailleurs, rapporté un certain nombre d'observations pouvant prêter à discussion, soit parce qu'il existait une séro-conversion pour plusieurs agents, soit parce que le virus considéré comme responsable n'entraîne habituellement pas de manifestations respiratoires, soit parce que le rôle d'un virus a été mis en évidence alors que le tableau observé était rattaché à une autre étiologie. Nous avons tenté d'apporter une explication à ces phénomènes.

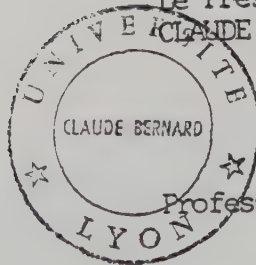


Sur le plan thérapeutique, après avoir insisté sur l'importance de la prophylaxie, ces observations nous incitent à prescrire des antibiotiques et notamment des tétracyclines, dès que le tableau radio-clinique est évocateur de pneumopathie virale, en espérant qu'il s'agira d'un germe sensible (*Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella Burneti*), car il est bien évident que la confirmation sérologique surviendra trop tardivement. On peut cependant être amené à discuter l'Erythromycine (dont il existe actuellement une forme injectable) qui, si elle n'est pas active sur *Coxiella Burneti*, l'est sur *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, et sur *Legionella pneumophila* dont les manifestations pathologiques apparaissent aujourd'hui proches des atteintes virales.

Le Président de la Thèse

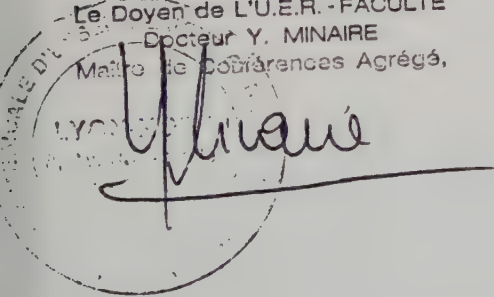
VU et PERMIS D'IMPRIMER
LYON, le 2 SEP. 1960

Le Président de l'Université
CLAUDE BERNARD LYON I



Professeur D. GERMAIN

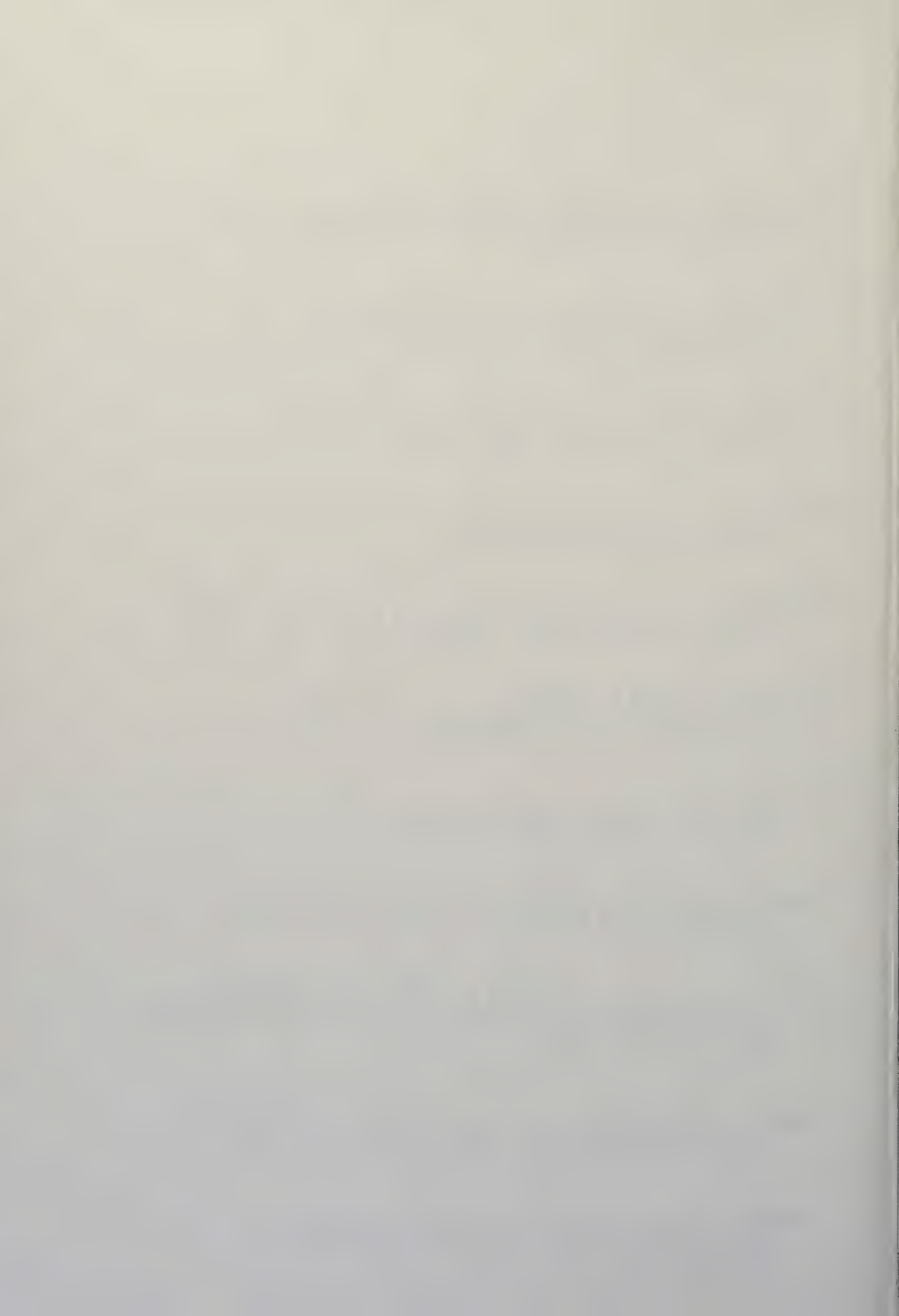
Le Doyen de L'U.E.R. - FACULTÉ
Docteur Y. MINAIRE
Maître de Conférences Agrégé.





— B I B L I O G R A P H I E —

1. ABDALLAH P.S., MARK J.B., MERIGAN T.C.
Diagnosis of cytomegalovirus pneumonia in compromised hosts.
Am. J. Med., 1976, 61, 326.
2. ALLISON A.C.
Immunity and immunopathology in virus infections.
Ann. Inst. Pasteur, 1972, 123, 585-608.
3. ARROBIO J.
Infection with parainfluenza 3 virus : a fatal case.
Clin. Proc. Child. Hosp., 1964, 20, 298.
4. AYMARD M.
Le médecin praticien et la grippe.
Cah. Méd., 1977, 2, 27, 1537-1546.
5. AYMARD M.
Diagnostic des infections respiratoires à virus chez l'adulte.
Rev. Fr. Mal. Resp., 1976, 5, 477-490.
6. BARACHON J., KIFFER B., CANTON P.
Les manifestations pulmonaires graves de la varicelle.
Ann. Méd. Nancy, 1973, 12, 1791-1795.
7. BASTIN R.
Notions de physiopathologie. La grippe.
Rev. Prat., 1973, 23, 495-500.
8. BASTIN R., BINARD C., PHAUSANNY
Les manifestations pulmonaires au cours de la varicelle.
Press. Méd., 1963, 71, 1873.
9. BEAUFILS F., AZANCOT A., GAULTIER C., HURAUX J.M., BOURRILLON A.
Bronchopneumopathies virales graves. Classification radiologique.
Intérêt pour le pronostic.
Arch. Franç. Péd., 1977, 34, 347-361.
10. BEBEAR C., LATRILLE J.
Diagnostic biologique de l'infection à *Mycoplasma pneumoniae*.
Rev. Fr. Mal. Resp., 1977, 5, 621-630.
11. BENGHOZI G.
Pneumopathies virales et apparentées de l'adulte.
Thèse Méd. NICE, 1978, n° 153.



12. BENYESH-MELNICK M., ROSENBERG W.
The isolation of ADV type 7 from a fatal case of pneumonia.
J. Ped., 1964, 64, 83.
13. BERARD J., FRIONNET M.
Manifestations pleuro-pulmonaires de la grippe dite Anglaise.
J. de Méd. de Lyon, 1973, 54, 1307-1310.
14. BERTOYE A., FOURNIER P.
Place et rôle des affections virales au cours de la primo-infection tuberculeuse de l'enfant.
J. de Méd. de Lyon, 1958, 39, 151.
15. BIBERFELD G., BIBERFELD P., STERNER G.
Cell mediated immune response following Mycoplasma pneumoniae infection in man.
Clin. Exp. Immunol., 1974, 17, 29.
16. BOCLES J.S., EHRENKRANZ N.J., MARKS A.
Abnormalities of respiratory function in varicella pneumonia.
Ann. Intern. Méd., 1964, 60, 183.
17. BOCQUET L.
Les pneumopathies virales.
Ann. anat. Path., 1970, 15, 153-180.
18. BONCOMPAIN-GERARD M.
Les différents stades du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte.
Thèse Méd. LYON, 1977.
19. BONISSOL C.
Problèmes de diagnostic des pneumopathies à Mycoplasmes.
Rev. Fr. Mal. Resp., 1977, 5, 649-656.
20. BOSSHARD S., CALVET A., THOUVENOT D., AYMARD M., CHOMEL J.J.
Les infections respiratoires à virus à Lyon et dans la région lyonnaise.
Lyon Méd., 1975, 233, 1091-1115.
21. BOWMAN P., WILT J.C., SAYED H.
Chronicity and recurrence of psittacosis.
Canad. J. Publ. Health, 1973, 64, 167-173.
22. BRICOUT F., HURAUX J.M.
Méthodes d'isolement du virus grippal et méthodes de diagnostic sérologique et immunologique.
Rev. Prat., 1973, 23, 477-493.

23. BRICOUT F., HURAUX J.M.
Est-il possible d'incriminer un ou plusieurs virus à l'origine d'une pneumopathie ?
In Pneumopathies inflammatoires et réanimation.
Expansion Scientifique Française Ed., 1975, 13.
24. BROCARD H., BLANCHON F.
Les pneumopathies à Bedsonia.
Rev. Prat., 1974, 24, 3309-3316.
25. BRUNNER H.
Studies on the pathogenesis of experimental Mycoplasma infection in the guinea pig.
Inserm., 1974, 33, 411-419.
26. BURK R.F., SCHAFFNER M.D., KOENIG G.
Severe Influenza virus pneumonia in the Pandemic of 1968-1969.
Arch. Int. Med., 1971, 127, 1122.
27. CARILLI A.D., GOLD R.S., GORDON W.A.
A virologic study of chronic bronchitis.
N. Engl. J. Med., 1964, 270, 123-127.
28. CARSTAIRS L.S., EMOND R.T.
Chickenpox virus pneumonia.
Proc. Roy. Soc. Med., 1963, 56, 267.
29. CARTIER F., GARRE M., THOMAS R., FAUCONNIER B.
Virus et pneumopathies des immuno-déprimés.
Rev. Fr. Mal. Resp., 1977, 5, 543-552.
30. CATELLE A., BECKER C.
Mycoplasmes et infections respiratoires chez l'homme.
Ann. Méd. Nancy, 1976, 205.
31. CHAMBATTE C.
Manifestations pulmonaires de l'épidémie de grippe 1969-1970.
Ann. Méd. Nancy, 1971, 10, 1270.
32. CHANOCK R.M.
Mycoplasma infections of man.
New Engl. J. Med., 1965, 273, 1199.
33. CHANOCK R.M., PARROTT R.M., VARGOSKO A.J., KAPIKIAN A.Z., JOHNSON K.M.
Respiratory syncytial virus.
Amer. J. Publ. Health., 1962, 52, 918.

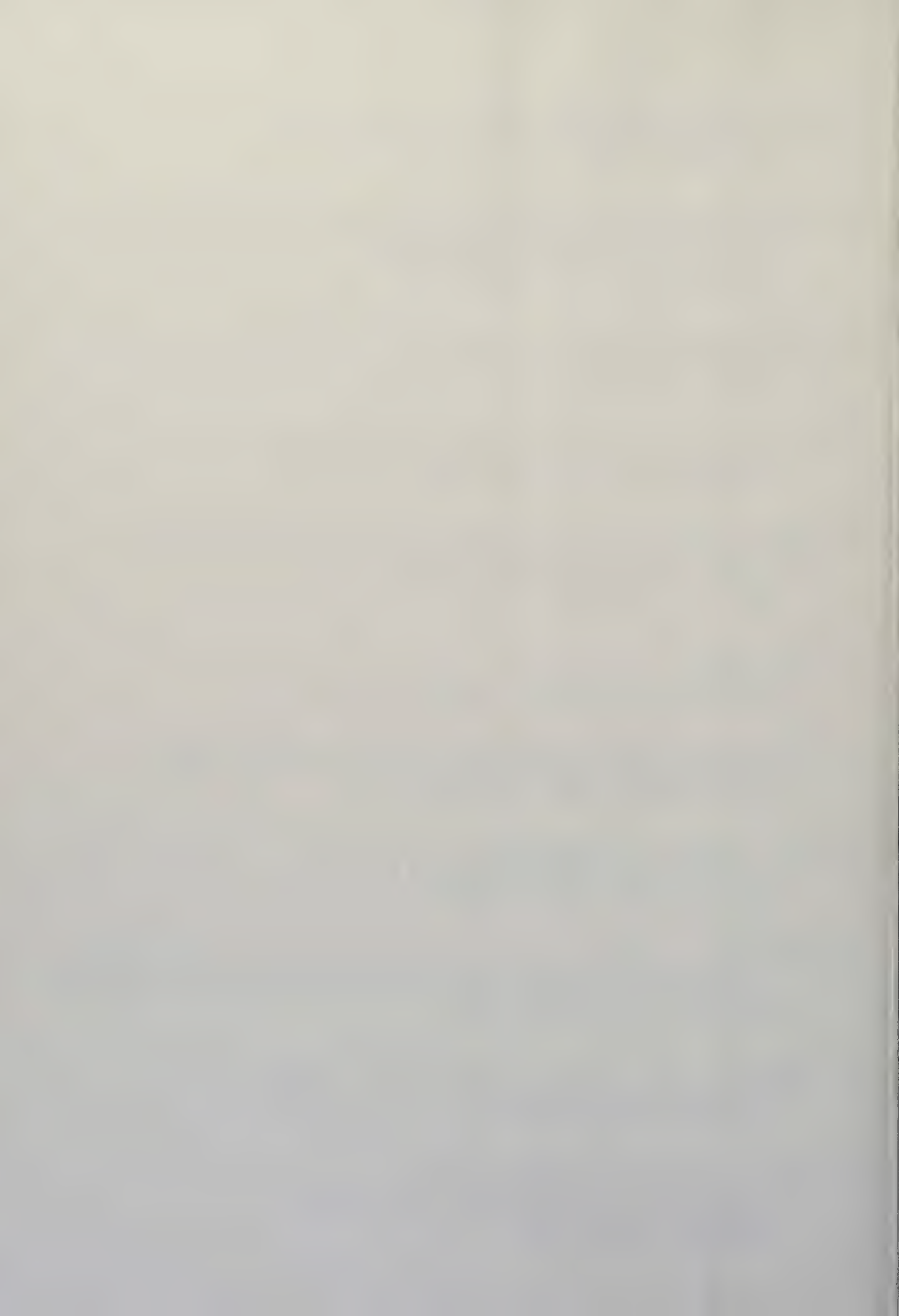
34. CHANY C.
Pneumopathies à Adénovirus chez l'enfant.
Thèse Méd. PARIS, 1957.
35. CLAVIER J., CHASTEL C., LEGOFF F., KERBRAT G.
Place de Mycoplasma pneumoniae dans l'étiologie des pneumopathies dites virales.
Rev. fr. mal. resp., 1977, 5, 657-660.
36. COLLIER A.M., CLYDE W.A., DENNY F.W.
Mycoplasma pneumoniae in hamster tracheal organ culture.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1971, 136, 569-573.
37. COLLIS P.D. et Coll.
Adenovirus vaccines in military recruit populations, a cost benefit analysis.
J. Infect. Dis., 1973, 128, 745-752.
38. COUVREUR J.
Broncho-pneumopathies virales.
In Pathologie Respiratoire de l'Enfant.
Flammarion Méd. Sc. Edit., 1975, p. 247.
39. CRAIGHEAD J.E.
Pulmonary cytomegalovirus infection in the adult.
Am. J. Pathol., 1971, 63, 487-499.
40. DAHLSTRÖM G.
Pulmonary calcifications following varicella and their effect on respiratory function.
Scand. J. Resp. Dis., 1967, 48, 249.
41. DAJANI A., CLYDE W.A., DENNY F.M.
Experimental infection with M. pneumoniae.
J. Exp. Med., 1965, 121, 1071-1087.
42. D'ALESSIO D., WILLIAMS S., DICK L.C.
Rapid detection and identification of respiratory viroses by direct immuno-fluorescence.
Appl. Microbiol., 1970, 20, 233.
43. DANIEL Ph.
Poliovirus vaccinal dans deux cas de pneumonie interstitielle diffuse.
Nouv. Press. Méd., 1975, 25, 1876.
44. DANIEL Ph., FLINIAUX M.
Peut-on associer le Poliovirus vaccinal à certaines manifestations cliniques ?
Med. et Mal. Inf., 1979, 9, 3, 113-119.

45. DARKE C.S.
Calcifications of the lungs after chicken pox.
Brit. J. Dis. Chest., 1967, 61, 198.
46. DEGRE M.
Synergistic effect in viral bacterial infection.
Acta Path. Microbiol. Scand., 1970, 78, 41-50.
47. DENOYEL G.A., PEYRAMOND D.
Le diagnostic virologique.
Cah. Méd., 1980, 5, 29, 1741-1746.
48. DENOYEL G.A., CLOPPET H.
La maladie des inclusions cytomégaliqes.
Cah. Méd., 1977, 2, 32, 1821-1832.
49. DE COSTER A., DE KOSTER J.P., KLASTERSKY J.
Pneumopathies aiguës et traitements immuno-dépresseurs. In Pneumopathies inflammatoires et réanimation.
Expansion Scientifique, 1975, 85-110.
50. EADIE M.B., STOTT E.J., GRIST N.R.
Virologic studies in chronic bronchitis.
Brit. Med. J., 1966, 2, 671-673.
51. ECKERT M.L.
Groupe B coxsackie infection in infants with acute Lower respiratory disease.
Pediatrics, 1967, 39, 526.
52. EISELE J.M., GOLDSTEIN E., MARTUCCI R.W., EAGLE C.
The influence of acute respiratory acidosis on the pulmonary defense mechanism in rats.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1973, 108, 218-224.
53. EMPEY D.W., LAITINEN L.A., JACOBS L., GOLD W.N., NADEL J.A.
Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after respiratory tract infection.
Am. Rev. Resp. Dis., 1976, 113, 131-139.
54. EVANS A.S.
Serologic study of acute respiratory infections in military personnel.
Yale J. Biol. Med., 1975, 48, 201-209.
55. FERNALD G.W.
Immunologic aspects of experimental M. pneumoniae infection.
J. Infect. Dis., 1969, 119, 255-266.

56. FERNALD G.W.
In vitro response of human lymphocytes to *Mycoplasma pneumoniae*.
Infect. Immun., 1972, 5, 552.
57. FERSTENFELD J.E., SCHLUTER D.P., MOLLOY R.P.
Recognition and treatment of A.R.D.S. secondary to viral interstitial pneumoniae.
Am. J. Med., 1975, 58, 709-718.
58. FISCHMANN R.A., MARSHALL K.E., GREENBAUM D.M.
A.R.D.S. caused by *Mycoplasma pneumoniae*.
Chest, 1978, 74, 4, 471-473.
59. FOY H.M., DAVIES S.D., KENNY G.E., LUCE R.R.
Mycoplasma pneumoniae infections in patients with immuno-deficiency syndromes.
J. Inf. Dis., 1973, 127, 388.
60. FOY H.M., NUGENT C.G., KENNY G.E., GRAYSTON J.T.
Repeated *M. pneumoniae* after 4 1/2 years.
J.A.M.A., 1971, 216, 671.
61. FRASER R.G., PARE J.A.
Respiratory infections due to viruses. Vol. 1, p. 681.
In *Diagnosis of diseases of the chest*. Philadelphie, Saunders, 1970, 2 vol.
62. FRASER D., FLEISCHMANN C.
Interaction of *Mycoplasma* with viruses.
Journal of Virology, 1974, 13, 5, 1067-1074.
63. CALBRAITH A.W., WATSON G.I.
Protective effect of 1 Adamantamine hydrochloride on Influenza A2 infection in the family environment.
Lancet, 1969, 2, 1026-1028.
64. GARDNER P.S., MC QUILLIN J.
Observations on clinical and immunofluorescent diagnosis of para-influenzae virus infections.
Brit. Med. J., 1971, 2, 7-12.
65. GERBEAUX J., COUVREUR J., TOURNIER G.
Les atteintes interstitielles ou broncho-alvéolaires au cours des viroses respiratoires.
Rev. fr. Mal. Resp., 1977, 5, 515-524.
66. GERBEAUX J., HABIB R.
Pneumopathie à adénovirus.
Rev. Tuberc. Pneumo., 1963, 27, 736.



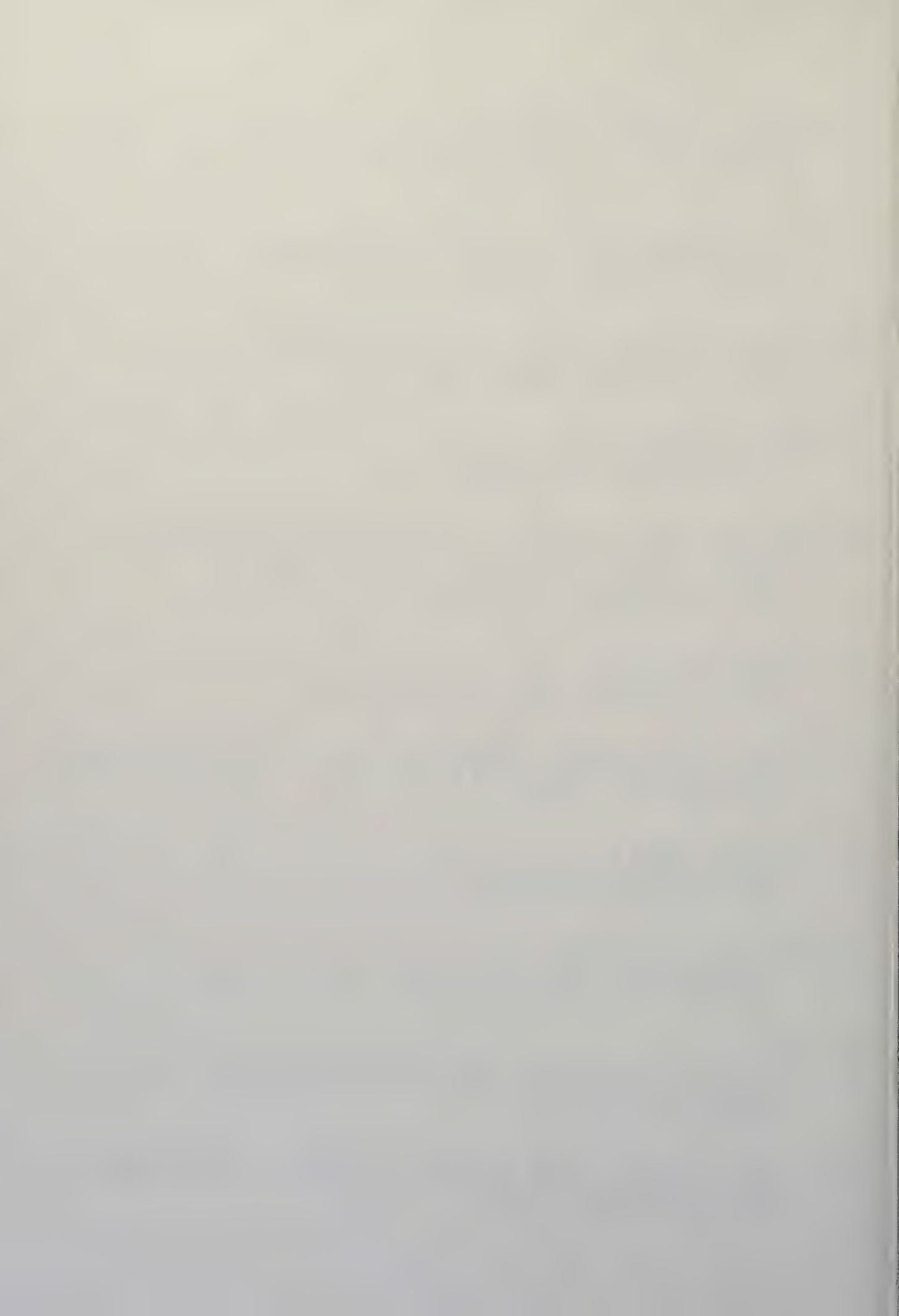
67. GILES C., SHUTTLEWORTH E.M.
Post-mortem findings in 46 influenza deaths.
Lancet, 1957, 2, 1224.
- 67bis. GILLY R., BELLON G., DENOYEL G.A.
Facteurs étiologiques et perturbations de l'immunité locale à l'origine
des infections respiratoires récidivantes.
Nouv. Press. Méd., 1979, 8, 25, 2135.
68. GRAYSTON J.J. et Coll.
Mycoplasma pneumoniae infections.
J.A.M.A., 1965, 191, 369.
69. GRIX S.
Pneumonitis with pleural effusion due to M. pneumoniae.
Am. Rev. Resp. Dis., 1974, 109, 665.
70. GUMP D.W., PHILLIPS C.A., FORSYTH B.R., MC INTOSH I.C., LAMBORN K.R.,
STOUCH W.H.
Role of infection in chronic bronchitis.
Amer. Rev. of Resp. Dis., 1976, 113, 465-474.
71. GREEN G.H.
In Defense of the lung.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1970, 102, 691-704.
72. HAGUENAUER G., HARDEL P., BOUANA J.C., SOUQUET R., BAHME J., PERNOD J.
Les manifestations pulmonaires de l'ornithose (33 observations).
Rev. Tub. Pneum., 1968, 32, 345-358.
73. HALL W.J., HALL C.B., SPEERS D.M.
Respiratory syncytial virus infection in adults.
Ann. of Int. Med., 1978, 88, 203-205.
74. HANNOUN C.
Les virus grippaux, leur nomenclature actuelle, et les notions épidémiologiques modernes en liaison avec les dernières acquisitions virologiques.
Rev. Prat., 1973, 23, 7, 467-475.
75. HANNOUN C.
La vaccination antigrippale. Etat actuel du problème.
Rev. Prat., 1973, 23, 531-539.
76. HARARI A., KALIFAT R., LEMAIRE F., RAPIN M.
Pneumopathies virales malignes et R.M.
In Pneumopathies inflammatoires et réanimation.
L'Expansion Scient., p. 57.



77. HARARI A., KALIFAT R., LEMAIRE F., RAPIN M.
Les gripes graves.
Rev. Prat., 1974, 24, 37, 3285-3296.
78. HENRY M., RIFFAT G., PEYRON L., SOHIER L.
Deux épidémies d'infections à virus R.S. chez des vieillards.
Rev. Hyg. Med. Soc., 1968, 17, 393-400.
79. HERS J.F.
Disturbance of the ciliated epithelium due to influenza virus.
Amer. rev. resp. dis., 1966, 93, supp. 162.
80. HERS J.F., MULDER J.
Changes in the respiratory mucosa resulting from infection with influenza virus.
J. Path. Bact., 1957, 73, 565.
81. HIGGINS P.G.
Viruses associated with acute respiratory infections.
J. Hyg., 1974, 72, 425-432.
82. HILLEMANN M.R.
Respiratory syncytial virus.
Amer. rev. resp. dis., 1963, 88, 181.
83. HORN M.E., GREGG I.
Role of viral infection and host factors in acute episode of asthma.
Chest, 1973, 63, suppl. 44.
84. HORNUS G.J.P.
Psittacose pulmonaire expérimentale de la souris blanche.
Ann. Inst. Past., 1940, 64, 2, 97.
85. HUMBERT G., LEROY J.
Pneumopathies virales asphyxiantes.
In Pneumopathies inflammatoires et réanimation.
L'Expansion Scient., 1975, 27-44.
86. HURAUX J.M.
Rappel concernant les virus responsables de pneumopathies.
Rev. Fr. Mal. Resp., 1977, 5, 469-476.
- 86bis. JACKSON G.G., STANLEY E.D.
Prevention and control of influenza by chemoprophylaxis and chemotherapy.
J.A.M.A., 1976, 235, 25, 2739-2742.



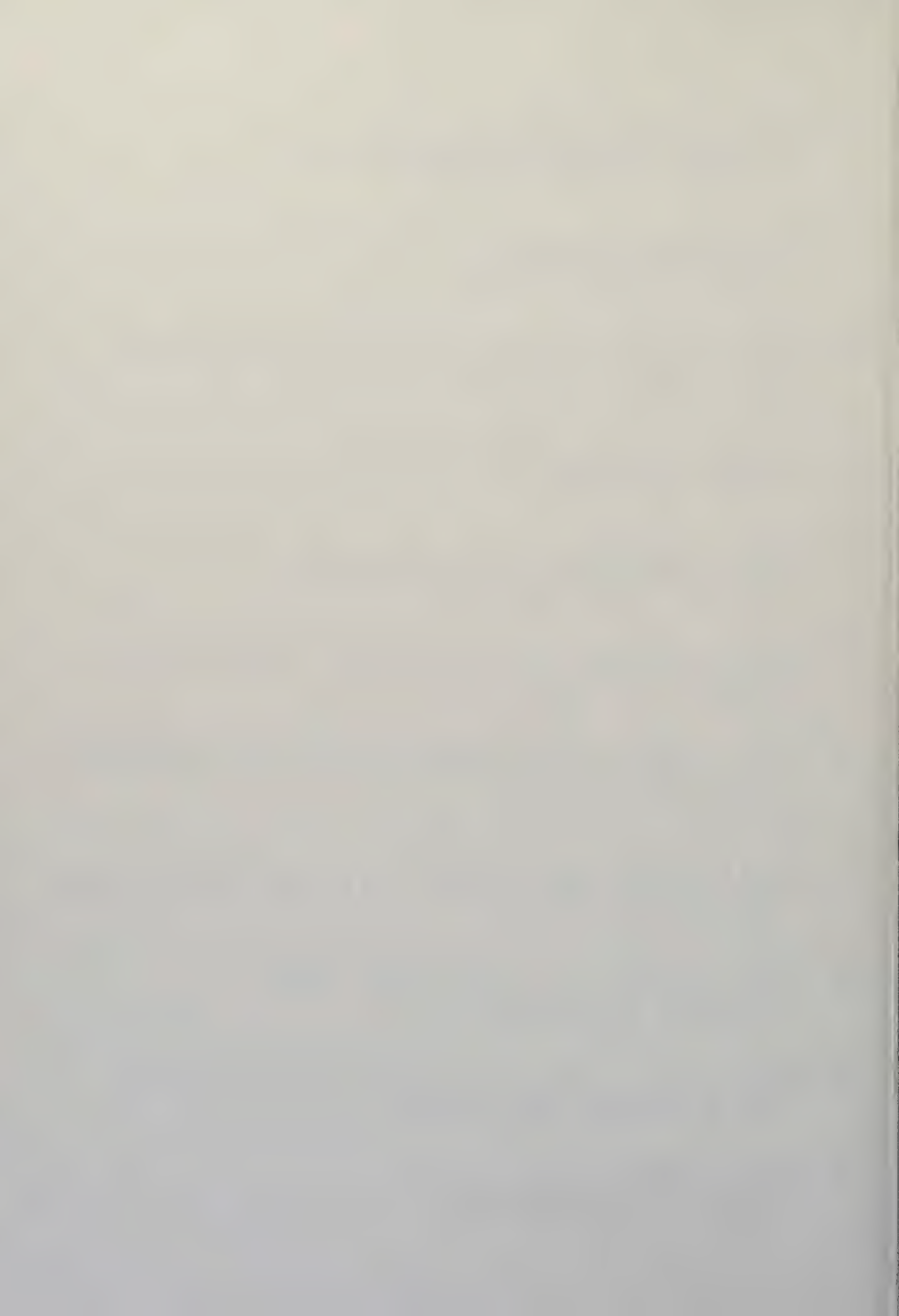
87. JANSSEN R.J. et Coll.
Synergistic activity between Influenza virus and Staphylococcus aureus in the guinea pig.
Amer. J. Hyg., 1963, 78, 275.
88. JEDDI M., CAUDIN G.
Le virus cytomégalique. Son rôle en pathologie humaine.
Le Concours Méd., 1971, 21, 3965.
89. JOHNSON K.M. et Coll.
Relative role of enteroviroses in respiratory disease.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1963, 88, 240.
90. JONES G.R., COLTHWICK R.C.
M.P. resistant to oxytetracycline.
Br. J. Dis. Chest., 1973, 67, 119.
91. JOVER A., MIGUERES J., LEFEVRE J.C., LARENG M.B., DIDIER J., CHABANON G., ENJALBERT L.
Aspects cliniques des infections à Mycoplasma pneumoniae.
Rev. Fr. Mal. Resp., 1977, 5, 631-642.
92. KALTER S.S.
Grippe subclinique.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1951, 56, 570.
93. LAMY M.E., POUTHIER-SIMON F., DEBACKER E.
Respiratory viral infections in Hospital Patients with chronic bronchitis.
Chest, 1973, 63, 3, 336-341.
94. LATRILLE J., BEBEAR C.
Infections humaines à Mycoplasmes.
E.M.C. Maladies Infectieuses, 1977, 8039 V10.
95. LAVILLAUREIX J., NEZELOF C.
Les altérations cellulaires propres aux infections virales.
Ann. Anat. Path., 1970, 15, 1, 21-46.
96. LEFEVRE J.C.
Diagnostic sérologique des affections respiratoires aiguës à Mycoplasma pneumoniae.
Thèse Méd. TOULOUSE, 1970.
97. LE LOET C., MORERE P., NOUVET G., STAIN J.P., MAGARD J., BUFFET-JANVRESSE C.
Les pneumopathies de la grippe.
Le Poumon et le Coeur, 1978, 34, 5, 347-351.



98. LELONG M. et Coll.
La pneumonie à virus A.P.C. chez le nourrisson. Isolement du virus.
Arch. Franç. Ped., 1966, 23, 5, 1057-1072.
99. LEMENAGER J., FREYMUTH F., NOTARI J.
Problèmes posés par l'isolement d'un herpès virus au cours d'une pneumo-
pathie aiguë.
Ouest Médical, 1979, 32, 17, 1071-1074.
100. LE TAN-VINH
Quelques aspects anatomo-pathologiques des broncho-pneumopathies à virus.
XVIIIème Congrès Ass. Ped. Genève, 1961, vol. 3, 198, Karger ed.
101. LEWIS J.E.
M.P. associated with abscess of the lung.
Calif. Med., 1972, 117, 69.
102. LINDGREN K., DOUGLAS M.G., COUCH R.B.
Significance of herpès virus hominis in respiratory secretions of man.
N. Engl. J. Med., 1968, 278, 517-523.
103. LOOSLI C.G.
Synergism between respiratory viruses and bacteria.
Yale J. Biol. Med., 1968, 40, 484.
104. LOURIA D.B., BLUMENFELD M.L., ELVIS J.T., ROGERS D.E.
Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958.
J. Clin. Invest., 1959, 38, 213.
105. MAC GAVRAM M.H., BEARD C.W., NAKAMURA R.M.
The pathogenesis of psittacosis.
Amer. J. Path., 1962, 40, 653.
106. MACKANESS G.B.
Resistance to intracellular infection.
J. of Inf. Dis., 1971, 123, 4, 439.
107. MAC NAMARA M.J., PHILLIPS I.A., WILLIAMS O.B.
Viral and Mycoplasma pneumoniae infections in exacerbation of chronic
lung disease.
Am. Rev. Resp. Dis., 1969, 100, 19-24.
108. MAC QUILLIN J., GARDNER P.S.
Rapid diagnosis of influenza by immuno-fluorescent techniques.
Lancet, 1970, 690-695.

109. MALLET R., RIBIERRE M., BONNENFANT F., LABRUNNE B., REYROLE L.
Les pneumopathies graves à adénovirus.
Arch. Franç. de Péd., 1966, 23, 5, 1057.
110. MAMMETTE A.
Virologie à l'usage des étudiants en médecine.
5e éd. 1973, Ed. Crouan et Roques.
111. MEIKLEJOHN G. et Coll.
Chemotherapy of primary atypical pneumonia.
J. Am. Med. Ass., 1954, 154, 553.
112. MIGUERES J., JOVER A., JUTEAU B.
La pathologie respiratoire à Mycoplasma pneumoniae et ses intrications
dans un service de pneumologie adulte (41 observations).
Sem. Hôp. Paris, 1976, 52, 14, 899-900.
113. MIGUERES J., JOVER A.
Pneumonies à Mycoplasma pneumoniae.
Rev. Prat., 1974, 24, 37, 3297.
114. MIGUERES J., JOVER A., SOULA B., LEFEVRE J.C., SALLENAVE J.
Viroses respiratoires et infection bronchique.
Le Poumon et le Cœur, 1973, 24, 4, 445-448.
115. MIGUERES J., JOVER A., JUTEAU B., LEFEVRE J.C., DIDIER J., LARENG M.
Les broncho-pneumopathies à Mycoplasma pneumoniae de l'adulte (50 obs.).
Rev. fr. Mal. Resp., 1977, 5, 661-664.
116. MODAI J., LHOSTE F.
Classification et diagnostic biologique des viroses pulmonaires.
Rev. Prat., 1974, 24, 37, 3273-3283.
117. MOGABGAB W.J.
Mycoplasma pneumoniae and adenovirus respiratory illness in military and
university personnel.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1968, 97, 345.
118. MONTO A.S., CAVALLARO J.J.
The Tecunseh study of respiratory illness.
II. Patterns of occurrence of infection with respiratory pathogens.
Amer. J. Epidemiol., 1971, 94, 280-289.
119. MONTO A.S., LIM S.K.
The Tecunseh study of respiratory illness.
III. Incidence and periodicity of respiratory syncytial virus and Mycoplasma
pneumoniae infections.
Amer. J. Epidemiol., 1971, 94, 290-301.

120. MONTA A.S.
The Tecunseh study of respiratory illness.
IV. Patterns of infection with parainfluenzaviruses.
Amer. J. Epidemiol., 1973, 97, 338-348.
121. MORIN M., MORNET P.
Grippes et syndromes grippaux.
Rev. Prat., 1973, 23, 7, 459-464.
122. MUFSON M.A. et Coll.
The role of viruses, mycoplasmas and bacteria in acute pneumonia in civilian adults.
Amer. J. Epidem., 1967, 86, 526-544.
123. NAFTALIN J.M., WELLISH G., KAHANA Z.
M. pneumoniae septicemia.
J.A.M.A., 1974, 228, 565.
124. NAHMIAS A.J., CRIFFITH D.
Fatal pneumonia associated with adenovirus type 7.
Amer. J. Dis. Child., 1967, 114, 36.
125. NICHOL K.P., CHERRY J.D.
Bacterial-viral interrelations in respiratory infections of children.
New Engl. J. Med., 1967, 13, 667-672.
126. NOUVET G., MORERE P., MAGARD H., BUFFET-JANVRESSE C., PLAILLY B., STAIN J.P.
Etude clinique et sérologique des viroses respiratoires observées entre octobre 1972 et octobre 1976.
Rev. Franç. Mal. Resp., 1977, 5, 565-566.
127. O'BRIEN T.G., SWEENEY D.F.
Interstitial viral pneumonitis complicated by severe respiratory failure.
Chest., 1973, 63, 3, 314-322.
128. PARKER C., REED C.E.
Metacholine aerosol as a test for bronchial asthma.
Arch. Intern. Med., 1965, 115, 452.
129. PEROL Y.
Traitement et prophylaxie des infections à Mycoplasma pneumoniae.
Rev. fr. Mal. Resp., 1977, 5, 643-648.
130. PIERON R., COPPIN M.
Frontières des pneumonies virales.
Vie Médicale, 1976, 6, 269-281.



131. PINGLETON S.K. et Coll.
Type 3 adenoviral pneumonia occurring in a respiratory intensive care unit.
Chest, 1978, 73, 4, 554.
132. PRADALIER A., LEYNADIER F.
La chimiothérapie antivirale.
Gaz. Méd. France, 1975, 82, 32, 3795-3801.
133. PUEL J., LEFEVRE J.C., AUBERDZAL G., LARENG M.B.
Notre expérience dans le diagnostic immunologique des "viroses" respiratoires.
Rev. fr. Mal. Resp., 1977, 5, 571-578.
134. PURCELL R.H., CHANOCK R.M.
Role of Mycoplasma in human respiratory disease.
Med. Clin. N. Amer., 1967, 51, 791.
135. PUTMAN C.E. et Coll.
Mycoplasma pneumoniae. Clinical and roentgenographic patterns.
Amer. J. Roentgenol., 1975, 124, 3, 417.
136. RABSON A.R. et Coll.
Depressed neutrophil mobility in patients with recurrent herpes simplex virus infection.
J. Inf. Dis., 1969, 119, 43-50.
137. ROUJEAU J., LECLERC J.P., BOUTON J.
Existe-t-il des critères spécifiques des pneumopathies virales ?
In Pneumopathie Inflammatoire et Réanimation.
L'Expansion Scient., 1975, 21-25.
138. ROUJEAU J.
Lésions anatomiques de la grippe (20 observations).
Arch. Anat. Path., 1971, 19, n° 3, 277-281.
139. ROUJEAU J., LECLERC J.P.
Apport de l'anatomie pathologique à l'identification des pneumopathies virales.
Rev. fr. Mal. Resp., 1977, 5, 491-502.
140. ROWE W.P. et Coll.
Study of the adenoidal pharyngeal conjunctival group of viruses.
Amer. J. Hyg., 1955, 61, 197.
141. RUDENKO L.G., SHADRIN A.S., GEIKER V.I., ZIBINA E.A., ZYGOV M.P.
Associated sero-conversions to respiratory viruses in volunteers with experimental influenza infection.
Acta Virol., 1976, 20, 135-141.



142. RYKNER G., BONNAFOUS J., MANIGAND G.
Sérologie des infections à *Mycoplasma pneumoniae* par le test d'inhibition métabolique.
Sem. Hôp. Paris, 1970, 46, 22, 1498-1502.
143. SANCTIS MONALDI T. (de) et Coll.
Maladies respiratoires aiguës à virus Echo.
Sem. Hôp. Paris, 1967, 43, 577.
144. SAWIER W.D.
Interaction of influenza virus with leukocytes and its effects on phagocytosis.
J. Inf. Dis., 1969, 119, 541-556.
145. SEPTEJAN M., CETRE J.C.
Mycoplasmas et Mycoplasmoses humaines.
Lyon Méd., 1980, 243, 3, 111-121.
146. SHORODINTSEV A.A. et Coll.
The prophylactic effectiveness of amantadine in an epidemic of Hong-Kong influenza in Leningrad in 1969.
O.M.S., 1970, 42, 865-872.
147. SLOTKIN R.I., DENNY F.W.
The effect of antibiotics on *M. pneumoniae* in vitro and in vivo.
Amer. J. Epidemiol., 1967, 86, 225-237.
148. SMITH R.M.
Fatal ADV infection with misleading positive serology for infectious mononucleosis.
Lancet, 1979, Feb. 10, 299.
149. SOHIER P.
Les virus et maladies virales chez l'homme.
E.M.C. Maladies Infectieuses, 1977, 8040 A10.
150. SOMMERVILLE R.G.
Respiratory syncytial virus in acute exacerbations of chronic bronchitis.
Lancet, 1963, 2, 1247-1248.
151. SONSINO E., BATTESTI J.P., BOCQUET L.
La grippe maligne.
Sem. Hôp. Paris, 1974, 50, n° 13, 887-893.
152. SPENCER H.
Pathology of the lung.
IIInd Ed., 1968, 198-230.

153. STEINBERG P., CHANOCK R.H.
Temperature sensitive mutants of *Mycoplasma pneumoniae*.
J. Inf. Dis., 1969, 120, 217.
154. STUART-HARRIS C.
Respiratory viruses, ciliated epithelium and bronchitis.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1966, 93, suppl. 150.
155. TEARE E.L., CLEMENTS M.R.
A cyclovir for suspected systemic herpes infections.
Lancet, 1980, Jan. 5, 42.
156. THABAUT A.
L'étiologie des affections aiguës des voies respiratoires en milieu militaire.
La Presse Méd., 1970, 78, 23, 1061-1062.
157. THOMAS L., DENOYEL G.A., ROBERT D., VITREY D., PORTE J., CLOPPET H.
Syndrome infectieux malin au cours d'une ornithose-psittacose.
Lyon Méd., 1978, 239, 3, 129-132.
158. TOURNIER P.
Anatomie et classification des virus.
Ann. Anat. Path., 1970, 15, 1, 7-20.
159. VARGOSKO A. et Coll.
Contribution of adenovirus infection to childhood respiratory tract illness.
Amer. J. Dis. Child., 1962, 104, 539.
160. VIC-DUPONT V., BAZIN C., DIAMANT-BERGER F., BRUGNAUX J.
Formes respiratoires sévères observées au cours de l'épidémie de grippe de l'hiver 1969-1970.
Press. Méd., 1970, 78, 1781.
161. VIC-DUPONT V.
Grippes graves et malignes.
Rev. Prat., 1973, 23, 7, 509-518.
162. VILDE J.L., RAULT P.
Formes communes de la grippe et leur traitement.
Rev. Prat., 1973, 23, 7, 503-505.
163. VINCENT P.
Rôle du laboratoire dans les maladies à virus.
Cah. Méd. Lyon., 1971, 47, 3793.

164. VOISIN C., AERTS C., TONNEL A.B.
Recherches sur le mécanisme des surinfections respiratoires microbiennes post-grippales.
Lille Méd., 1974, 19, 4, 440-444.
165. VOISIN C., WATTEL F.
Les pneumopathies de surinfection en réanimation.
In Pneumopathies inflammatoires et réanimation.
L'Expansion Scient., 1975, p. 63-76.
166. WEBER D.M., PELLECHAI J.A.
Varicella pneumonia. Study of prevalence in adult man.
J.A.M.A., 1965, 192, 572.
167. WESTERBERG S.C., SMITH C.B., RENLETTI A.D.
Mycoplasma infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
J. Inf. Dis., 1973, 127, 5, 491-497.
168. WORMS R., ROUJEAU J., MARSAN C.
Les lésions pulmonaires de la psittacose-ornithose (40 observations).
Arch. Anat. Path., 1971, 19, n° 2, 177-182.
169. WRIGHT H.T. et Coll.
A fatal case of inclusion body pneumonia in an infant infected with ADV type 3.
J. Pediat., 1964, 64, 83.
170. WYATT H.V.
Is poliomyelitis a genetically determined disease ? A genetic model.
Med. Hypothesis, 1975, 1, 37-42.

